Eingereicht am 20.12.1956.

Synthesen langkettiger, in der Natur nicht vorkommender Aminosäuren

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von

Dipl.-Chem. Karl Matschat

geboren zu Komotau

Würzburg 1956

Eingereicht am 20.12.1956.

Synthesen langkettiger, in der Natur nicht vorkommender Aminosäuren

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von

Dipl.-Chem. Karl Matschat

geboren zu Komotau

Würzburg 1956

Berichterstatter: Prof. Dr. F.G. FISCHER

Tag der mündlichen Prüfung: 1.3.1957

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die vorliegende Arbeit wurde von 1953 bis 1956 im Chemischen Institut der Universität Würzburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F.G. FISCHER ausgeführt.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. F.G. FISCHER, danke ich herzlich für die großzügige Förderung dieser Arbeit und das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen.

Inhaltsverzeichnis

A. Allgemeiner Teil

Seite

I. Einleitung und Problemstellung 1

II. Synthese von γ- und δ-Aminosäuren 2

1.) Hydrierende Spaltung von γ- und δ-Ketosäure-phenylhydrazonen 3

2.) Hydrierung von γ- und δ-Ketosäuren in Gegenwart von Ammoniak 5

III. Synthese von α,γ-Diaminosäuren 7

1.) Synthese von N-Nitroso-N-n-heptylharnstoff und N-Nitroso-N-n-decylharnstoff 9

2.) Darstellung von 1-Diazo-n-heptan und 1-Diazo-n-decan 9

3.) Anlagerung der Diazoalkane an Acrylsäure-methylester 10

4.) Synthese von 2,4-Diaminodecansäure und 2,4-Diaminotridecansäure 10

5.) Weitere Anwendungen 11

6.) Synthese von 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester 12

7.) Synthese von 5-Oxy-2,4-diaminooctansäure 13

IV. Versuche zur Synthese von α,δ-Diaminosäuren 13

1.) Synthese von 3-Methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) u. 3-Methyl-hexahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) 15

2.) Versuche der hydrierenden und reduzierenden Ringsprengung der Tetrahydro- u. Hexahydro-1,2-diazin-Verbindungen 16

V. Synthese von β-Oxy-α-aminosäuren 17

1.) Ausgangsstoffe 18

2.) Hydrierung der Acyl-diazoessigester 19

Seite

VI. Einige Eigenschaften der neuen Aminosäuren 20

VII. Zusammenfassung 23

B. Experimenteller Teil

I. Synthese von γ- und δ-Aminosäuren 25

4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14) 25

Di-Phenylhydrazon der 4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14) 26

Phenylhydrazon der 4-Ketotetradecansäure 26

Ausführung der Hydrierungen 26

4-Aminopentansäure 27/28

5-Aminoheptansäure 28/30

5-Aminodecansäure 30/31

4-Aminotetradecansäure 31/32

4,11-Diaminotetradecandicarbonsäure-(1,14) 33

Spaltung von Ketosäure-phenylhydrazonen in Ketosäuren, Anilin und Ammoniak 34

II. Synthese von α, γ-Diaminosäuren 34

N-Nitroso-N-n-heptylharnstoff 34

N-Nitroso-N-n-decylharnstoff 35

1-Diazo-n-heptan-Lösung 36

1-Diazo-n-decan-Lösung 36

3-n-Hexyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester 37

3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester 37

3-n-Nonyl-pyrazolcarbonsäure-(5) 38

2,4-Diaminodecansäure 38

2,4-Diaminotridecansäure 39

Diazomethyl-n-propylketon 40

3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester 41

3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-amid 42

Phenylhydrazon des 3-n-Butyrylpyrazolincarbonsäure-(5)-amids 42

Abbau des 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylesters 43

5-Oxy-2,4-diaminooctansäure 44

Seite

III. Versuche zur Darstellung von α,δ-Diaminosäuren 45

3-Methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) 45

3-Methyl-hexahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) 46

IV. Synthese von β-Oxy-α-aminosäuren 47

Caproyl-diazoessigsäuremethylester 47

Enollakton des 3-Oxo-2-diazoadipinsäure-mono-methylesters-(1) 48

3-Oxy-2-aminooctansäure 49

5-Phenyl-3-oxy-2-aminopentansäure 51

V. Laktame der neu dargestellten Aminosäuren 51

Literaturverzeichnis 1

A. Allgemeiner Teil

I. Einleitung und Problemstellung

Die Aminosäuren und die sich aus ihnen aufbauenden Stoffe erfüllen im Stoffwechsel lebender Organismen wichtige Funktionen. Es ist daher von Interesse, festzustellen, ob auch in der Natur nicht vorkommende, aber durch Synthese erhältliche Aminosäuren biochemische Vorgänge beeinflussen können.

Diesbezügliche Versuche an Bakterien zeigten, daß einzelne der synthetischen Verbindungen wachstumshemmend wirken, indem sie zum Wachstum nötige natürliche Aminosäuren "verdrängen". Ihre Wirkung läßt sich durch Zufuhr eines Überschusses der benötigten Verbindung schwächen oder aufheben. So sind beispielsweise meso-Diaminobernsteinsäure und D,L-para-Oxyasparaginsäure nach W. SHIVE und J. MACOW (Lit. 1) Antagonisten der L-Asparaginsäure und hemmen das Wachstum von Escherichia coli. A.D.Mc LAREN und C.A. KNIGHT (Lit. 2) fanden, daß Homolysin (ε-C-Methyllysin) das Wachstum von Leuconostoc mesenteroides P-60 und von Streptococcus faecalis hemmt und seine Wirkung durch L-Lysinüberschuß aufgehoben werden kann. Allylglycin Crotylglycin und Methallylglycin werden von K. DITTMER und Mitarbeitern (Lit. 3) als Antagonisten des L-Cysteins angesehen. Die Testversuche wurden mit drei Stämmen von Escherichia coli und mit Stamm 139 von Saccharomyces cerevisiae durchgeführt. Auch mit höheren Organismen hat man bereits Untersuchungen vorgenommen.

Um die Voraussetzung für die biochemische Prüfung weiterer Aminosäuren zu schaffen, ergab sich als Aufgabe, einige Synthesemethoden für folgende Typen auszuarbeiten:

1.) γ- und δ-Aminosäuren,
2.) α,γ-Diaminosäuren,
3.) α,δ-Diaminosäuren und
4.) β-Oxy-α-aminosäuren.

Die Verbindungen sollten unverzweigte Ketten mit mindestens sechs Kohlenstoffatomen besitzen.

Mit Hilfe der katalytischen Hydrierung ist es möglich, an Kettenkohlenstoff gebundene Stickstoffgruppen wie z.B. $-NO_2$, =NH, =N-NH-Ph, -NH-NH- und die Diazogruppe in primäre Aminogruppen überzuführen. In der vorliegenden Arbeit werden Hydrierungen derart substituierter Fettsäuren -oder Ester- zu Aminosäuren der angegebenen Typen beschrieben.

II. Synthese von γ- und δ-Aminosäuren

Bei der Synthese langkettiger γ- und δ-Aminosäuren geht man am besten von γ- und δ-Ketosäuren aus, die nach den Angaben von G.M. ROBINSON (Lit. 4) und H. STETTER (Lit. 5) relativ leicht darzustellen sind. Sie bilden Imino- und Oximinoverbindungen sowie Phenylhydrazone, die man der katalytischen Hydrierung unterwirft.

$$R\text{-}\underset{\underset{NH}{\|}}{C}\text{-}(CH_2)_x\text{-}COOH + H_2 \longrightarrow R\text{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}\text{-}(CH_2)_x\text{-}COOH \qquad (Gl.1)$$

$$R\text{-}\underset{\underset{NOH}{\|}}{C}\text{-}(CH_2)_x\text{-}COOH + 2\ H_2 \longrightarrow R\text{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}\text{-}(CH_2)_x\text{-}COOH + H_2O \qquad (Gl.2)$$

$$R\text{-}\underset{\underset{N\text{-}NHC_6H_5}{\|}}{C}\text{-}(CH_2)_x\text{-}COOH + 2\ H_2 \longrightarrow R\text{-}\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}\text{-}(CH_2)_x\text{-}COOH + C_6H_5NH_2 \qquad (Gl.3)$$

x = 2 oder 3

Die Methode der katalytischen Hydrierung von Iminocarbonsäuren wurde erstmals von F. KNOOP und H. OESTERLIN (Lit. 6) angewendet. Als Quelle für die Iminocarbonsäuren diente die ammoniakalische Lösung der Ketosäuren. Die Hydrierung von Oximinocarbonsäuren und -estern hat vor allem durch die Untersuchungen von W.H. HARTUNG und K.E. HAMLIN (Lit. 7) größere Bedeutung für die Aminosäuresynthese erlangt. Erst vor kurzem beschrieb H.J. RAABE (Lt. 7a) das Verhalten einer Reihe von

α- und β-Imino- und Oximinocarbonsaureestern bei der katalytischen Hydrierung. Aus einem Ketosäure-phenylhydrazon stellte als erster J. TAFEL (Lit. 8) auf Anregung von E. FISCHER eine Aminosäure durch Reduktion mit Natriumamalgam und Wasser dar. E. FISCHER und R. GROH (Lit. 9) verbesserten das Verfahren durch Anwendung von amalgamiertem Aluminium. Den nächsten Schritt, die Reduktion mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff vorzunehmen, hat man bisher nicht getan. Dies gab den Anreiz, in der ersten Versuchsreihe zur Synthese langkettiger γ- und δ-Aminosäuren die katalytische Hydrierung der Ketosäure-phenylhydrazone zu untersuchen.

1.) Hydrierende Spaltung von γ- u. δ-Ketosäure-phenylhydrazonen

E. FISCHER und R. GROH (Lit. 9) haben aus dem Phenylhydrazon der Lävulinsäure die 4-Aminopentansäure bereits mit 60 % Ausbeute darstellen können. Bei eigenen Versuchen zeigte sich, daß das entstehende Aluminiumhydroxyd gallertig anfällt. Es kann nur schwer abgetrennt werden und gibt die Aminosäure nicht vollständig ab.

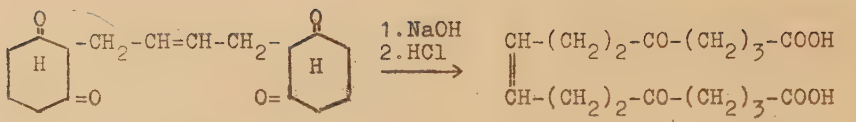
Diese Nachteile lassen sich durch Anwendung der katalytischen Druckhydrierung bei erhöhter Temperatur (60-65° und 70 atm) in Gegenwart von Raney-Nickel vermeiden, und die Ausbeute steigt auf 70-77 %. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 80-90 % d Th

Unter denselben Bedingungen gelangten die Phenylhydrazone folgender Ketosäuren zur Umsetzung:

5-Ketoheptansäure,
5-Ketodecansäure,
4-Ketotetradecansäure und
4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14)+) (II)

Die 3 Monoketo-monocarbonsäuren findet man bereits in der Literatur beschrieben (Lit. 4,5). Neu synthetisiert wurde die 4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14) und zwar aus der von H. STETTER (Lit. 10) erstmalig gewonnenen 1,3-Diketonverbindung (I) durch Säurespaltung. Die Ausbeute an reiner Substanz liegt bei 35 % der Theorie.

+) an beiden Carbonylgruppen umgesetzt.



(I) (II) (Gl.4)

Die katalytische Hydrierung verlief aber weniger erfolgreich als beim Lävulinsäure-phenylhydrazon: Die Wasserstoffaufnahme überstieg nie 50 % und die maximalen Ausbeuten betrugen

an 5-Aminoheptansäure 27 % (als Laktam),
an 5-Aminodecansäure 38 %,
an 4-Aminotetradecansäure 35 %.

Aus dem schmierigen Reaktionsprodukt des Di-phenylhydrazons der 4.11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure konnte keine Aminosäure isoliert werden.

Unter den Nebenprodukten fanden sich außer Anilin geringe Mengen Ausgangsketonsäuren (ca. 5 %) und Ammoniak. Auch nach der Hydrierung reiner Ausgangsstoffe war dies der Fall. Da handelsübliches Methanol als Lösungsmittel diente, welches 0,5-1 % Wasser enthielt, erklärt sich ihr Entstehen durch teilweise Hydrolyse der Phenylhydrazone in Ketosäuren und Phenylhydrazin und Hydrierung des Phenylhydrazins zu Anilin und Ammoniak. Zum Beweis dieser Annahme wird gezeigt, daß die Nebenprodukte bei Abwesenheit von Wasser nicht auftreten, sich aber, wenn es zugegen ist, leicht bilden: Durch Verwendung des wenig aktiven Raney-Kobalts als Katalysator gelang es, die Hauptreaktion auszuschalten und auch den Angriff auf die Ketosäuren weitgehend zu vermeiden; nur das Phenylhydrazin wurde hydriert. Bei Versuchen mit den Phenylhydrazonen der Lävulinsäure und der 4-Ketotetradecansäure trat dann beim Arbeiten in wasserfreiem Methanol unter den üblichen Bedingungen keine Wasserstoffaufnahme ein, und die Phenylhydrazone ließen sich quantitativ zurückgewinnen. Nach Zugabe von 5 % Wasser zum Lösungsmittel erfolgte jedoch Hydrierung, und es bildeten sich Ammoniak, Anilin und die Ketosäuren. Die Ausbeute betrug nach 3-stündiger Reaktionszeit 81% an 4-Ketotetradecansäure und 67 % an Lävulinsäure.

Bei der normalen Hydrierung mit Raney-Nickel in nichtwasserfreiem Methanol erfolgt diese Nebenreaktion aber nur in geringem Umfang, und die Aminosäureausbeuten konnten auch durch Verwendung von wasserfreiem Methanol nicht verbessert werden.

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurden bei der Aufarbeitung größere Mengen nicht umgesetzter Phenylhydrazone zurückgewonnen. Da zudem die Wasserstoffaufnahme - von der Hydrierung des Lävulinsäurephenylhydrazons abgesehen - gering war, kann man auf frühzeitige Inaktivierung des Katalysators oder auf Hemmung der Hydrierung durch eines der Reaktionsprodukte schließen. Um die Vorgänge zumindest etwas aufzuhellen, wurde das Phenylhydrazon der Lävulinsäure, das mit 70-77 % die höchste Ausbeute an Aminosäure geliefert hatte, für besondere Versuche herangezogen. Es kam einmal nach Zugabe der äquimolaren Menge der entstehenden Aminosäure und in einem anderen Versuch mit der äquimolaren Menge Anilin zur Hydrierung. Mit vorgegebener Aminosäure betrug nach 60 % Wasserstoffaufnahme die Ausbeute an neu gebildeter Aminosäure 71 % d.Th. Nach Anilinzusatz waren aber nur 25 % der theoretischen Wasserstoffmenge aufgenommen worden und es konnten nur 21 % an 4-Aminopentansäure isoliert werden. Es ist also wahrscheinlich, daß das bei der normalen Hydrierung auftretende Anilin hemmend auf die Hydrierung der Phenylhydrazone wirkt. In quantitativer Hinsicht bestehen hierbei Unterschiede zwischen den Phenylhydrazonen der einzelnen Ketosäuren, was auch in den Ausbeuten zum Ausdruck kommt.

Die Hydrazin-Zwischenverbindungen, die durch Anlagerung von einem Mol Wasserstoff aus den Phenylhydrazonen entstehen sollten, konnten unter den Nebenprodukten nicht aufgefunden werden.

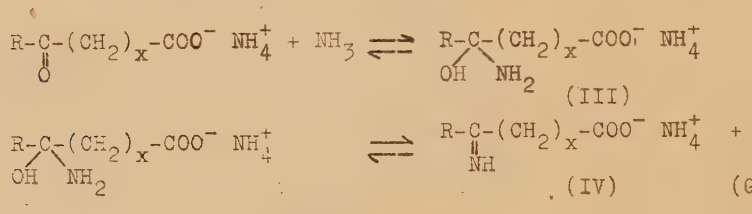
Da die Versuche, die gewünschten Aminosäuren über Ketosäurephenylhydrazone darzustellen, nicht voll zufriedenstellende Ergebnisse gebracht hatten, wurde für die gestellte Aufgabe auch die Methode von F. KNOOP und H. OESTERLIN herangezogen.

2.) Hydrierung von γ- u. δ-Ketosäuren in Gegenwart von Ammoniak

F. KNOOP und H. OESTERLIN (Lit.6) hatten mit ihrer neuen Synthesemethode α-Aminosäuren mit Ausbeuten bis zu 70 % erhalten, indem sie α-Ketosäuren in alkoholischer oder wässriger

Ammoniaklösung bei Raumtemperatur und Normaldruck mit Palladium hydrierten. Von den ebenso umgesetzten β- und γ-Ketosäuren hatten nur Benzoylessigsäure und Lävulinsäure in 30 % Ausbeute Aminosäuren ergeben; die Versuche mit Benzoylpropionsäure, Benzallävulinsäure, Benzyllävulinsäure und auch Acetessigester waren negativ verlaufen.

In einer ammoniakalischen Ketosäurelösung können die Salze von Ketosäure, Oxyaminoverbindung (III) und Iminoverbindung (IV) bzw. Enaminoverbindung nebeneinander im Gleichgewicht vorliegen.



(Gl.5)

x = 0, 1, 2

Ob entsprechend der Ansicht F. KNOOPs bei der Hydrierung nur die Iminoverbindungen in Aminosäuren übergehen und die Oxyaminoverbindungen nicht angegriffen werden, sei dahingestellt.

Bei den eigenen Versuchen diente die Lävulinsäure als Beispiel. F. KNOOP hatte von ihr ausgehend neben 4-Aminopentansäure auch γ-Valerolacton in 20 % Ausbeute erhalten. Sein Entstehen erklärt sich durch Hydrierung der Keto- oder Oxyaminoverbindung. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden und die Aminosäureausbeute zu erhöhen, wäre es zweckmäßig, anstatt des Gleichgewichtsgemisches die isolierte Iminoverbindung umzusetzen, wie es H.J. RAABE (Lit. 7a) in einigen Beispielen durchführte. Bei der Lävulinsäure scheiterte dies jedoch an der Reindarstellung der Iminoverbindung. Daher wurde in der bisherigen Art mit Ketosäure in ammoniakalischer Lösung gearbeitet. Um das Gleichgewicht aber möglichst zugunsten der Iminoverbindung zu verschieben, kam wasserfreies Methanol als Lösungsmittel zur Anwendung; auch erfolgte die Hydrierung bei erhöhter Temperatur (60-65°) mit Raney-Nickel unter Druck. Die Aufnahme des theoretischen Wasserstoffvolumens dauerte bei 70 atm mit der üblichen Katalysatormenge nur 20 bis 30 Minuten, und die Ausbeute an

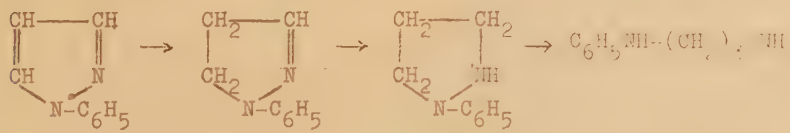
4-Aminopentansäure betrug 91-95 %. Bildung von γ-Valerolacton konnte nicht festgestellt werden.

Unter denselben Bedingungen ließen sich aus den anderen im 1. Abschnitt (Seite 3) aufgezählten γ- und δ-Ketosäuren die Aminosäuren in guten Ausbeuten darstellen:

5-Aminoheptansäure	80 %
5-Aminodecansäure	65-72 % (Ketosäure zurückgewonnen)
4-Aminotetradecansäure	93 %
4,11-Diaminotetradecandicarbonsäure-(1,14)	79 %.

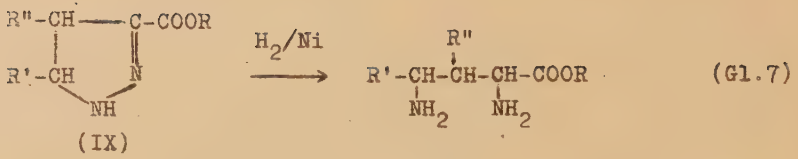
III. Synthese von α,γ-Diaminosäuren

H. THOMS und J. SCHNUPP (Lit. 11) fanden, daß die katalytische Hydrierung von N-Phenyl-pyryzolin mit Palladium selbst bei 70-80° nur bis zum N-Phenyl-pyrazolidin führt (VI → VII). Nach L. BALBIANO (Lit. 12) bildet sich aus N-Phenyl-pyrazol bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol als Hauptprodukt N-Phenyl-pyrazolin (V → VI). Daneben läuft aber die Reaktion in geringem Umfang weiter bis zum N-Phenyl-trimetylendiamin (VI → VIII).



(V) (VI) (VII) (VIII) (Gl.6)

Diese Beobachtung benutzten H.E. CARTER, F.L. VAN ANDEL und J.W. ROTHROCK (Lit. 13) zur Entwicklung einer allgemeinen Darstellungsmethode für α,γ-Diaminosäuren. Die Autoren [illegible] Pyrazolincarbonsäure-(5)-estern (IX) aus und unterwerfen [illegible] der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel bei hohem Druck (3500 pounds = 246 atm) und erhöhter Temperatur (60-70°). Es gelingt so, auch die Ringsprengung zwischen den beiden Stickstoffatomen mit guter Ausbeute durchzuführen.



(IX) (Gl.7)

$R = CH_3$, C_2H_5. $R' = H$, $n\text{-}C_3H_7$, $COOCH_3$.
$R'' = H$, CH_3, C_6H_5.

Aus den Hydrierungsprodukten erhält man durch Säurehydrolyse die α,γ-Diaminosäuren. Sie wurden meist nur als Hydrochloride isoliert. Die Gesamtausbeute betrug 47-100 %.

Die Pyrazolincarbonsäure-(5)-ester (IX) entstehen leicht durch Anlagerung von Diazoessigester oder Diazoalkanen an Ester α,β-ungesättigter Carbonsäuren, wie die eingehenden Untersuchungen von E. BUCHNER (Lit. 14), H. VON PECHMANN (Lit.15) und K. VON AUWERS (Lit. 16) gezeigt haben.

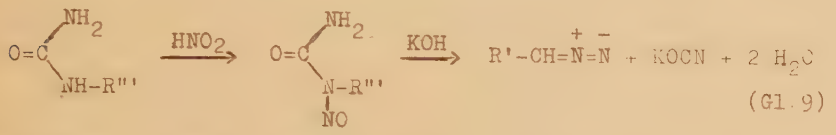
(IX) (Gl.8)

R'= H, CH_3 C_6H_5, $COOCH_3$.
R"= wie bei R' u.a.

Die beabsichtigte Synthese von 2,4-Diaminodecansäure und 2,4-Diaminotridecansäure in eigenen Versuchen mußte demnach von 1-Diazo-n-heptan und 1-Diazo-n-decan ausgehen und durch Anlagerung an Acrylsäureester zunächst zu 3-n-Hexyl- und 3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-ester führen (Gl. 8; $R = CH_3$; $R' = n\text{-}C_6H_{13}$, $n\text{-}C_9H_{19}$; $R'' = H$;).

1-Diazo-n-decan ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Über die Herstellung einer Ätherlösung von 1-Diazo-n-heptan durch Einwirkung von Natriumisopropylat auf N-Nitroso-n-heptyl-amino-isobutyl-methylketon berichten D.W. ADAMSON und J. KENNER (Lit. 17). Nach diesen Angaben lassen sich aber nur geringe, für präparative Zwecke unzureichende Mengen mit 17 % Ausbeute gewinnen

Der Hauptteil der Aufgabe bestand nun in der Darstellung dieser beiden Diazoalkane. Sie gelang mit Hilfe der Wieland-schen Methode (Lit. 18).



(Gl. 9)

R' = n-C_6H_{13}, n-C_9H_{19}; R''' = n-C_7H_{15}, n-$C_{10}H_{21}$.

1.) Synthese von N-Nitroso-N-n-heptylharnstoff und N-Nitroso-N-n-decylharnstoff

Da N-n-Heptyl- und N-n-Decylharnstoff in verdünnten Säuren wenig löslich sind, konnte die Nitrosierung nicht wie bei den niedrigen Gliedern der Reihe vorgenommen werden. Sie verläuft aber glatt, wenn man Eisessig als Lösungsmittel verwendet und festes Natriumnitrit einträgt. Die Ausbeute an N-Nitroso-alkyl-harnstoff beträgt in beiden Fällen 69 %. Ebenso wie Nitroso-methylharnstoff sind die Verbindungen nur im Kühlschrank beschränkt haltbar.

2.) Darstellung von 1-Diazo-n-heptan und 1-Diazo-n-decan

E.A. WERNER hat die Spaltung der Nitrosoalkylharnstoffe mit 70%iger wässriger Kalilauge durchgeführt. Die Ausbeute ist für Diazomethan mit 78-79 % und z.B. für Diazo-n-butan mit 70 % angegeben.

Vorversuche zeigten, daß N-Nitroso-N-n-heptylharnstoff und N-Nitroso-N-n-decylharnstoff bei tiefer Temperatur nicht mit wäßriger Kalilauge umgesetzt werden können; sie sind darin zu wenig löslich. Mit methanolischer Kalilauge verläuft die Reaktion rasch. Jedoch zersetzt sich ein Teil der Diazoalkane bereits nach der Bildung und der Rest beim Versuche, sie durch Zugabe von Äther und Wasser in der Ätherschicht zu isolieren. Es werden aber Ausbeuten von 65 % an Diazoheptan und 64 % an Diazodecan erreicht, wenn man die Nitrosoverbindungen in einer mit Petroläther überschichteten methanolisch-wäßrigen Kalilauge

umsetzt, die nur die zum Entmischen nötige Wassermenge enthält.

Die Petrolätherlösungen der beiden Diazoalkane sind orangegelb gefärbt und nur kurze Zeit haltbar. Die Bestimmung des Diazoalkangehaltes erfolgte nach der Methode von E.K. MARSHALL und S.F. ACREE (Lit. 19).

3.) Anlagerung der Diazoalkane an Acrylsäuremethylester

1-Diazo-n-heptan und 1-Diazo-n-decan lagern sich wie das Diazomethan im Sinne der Gleichung 8 äußerst leicht an Acrylsäuremethylester an. Vermischt man die Petrolätherlösungen der Komponenten, so ist schon in ca. 1 min die Diazoalkanfarbe verschwunden. Die Ausbeute an 3-n-Hexyl- und 3-n-Nonylpyrazolincarbonsäure-(5)-methylester ist quantitativ.

Während die Nonyl-Verbindung bei 20° monatelang haltbar ist und sich nur schwach gelblich färbt, zersetzt sich die Hexyl-Verbindung bald unter Bildung eines orange gefärbten Breies. Beim Aufbewahren im Kühlschrank bleibt auch sie einige Wochen unverändert.

4.) Synthese von 2,4-Diaminodecansäure und 2,4-Diaminotridecansäure

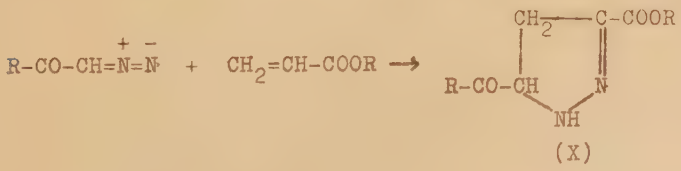
Die Hydrierung von 3-n-Hexyl- und 3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester (Gl.7), wurde wie bei den in Abschnitt II beschriebenen Versuchen mit Raney-Nickel bei 60-65° und 70 atm Anfangsdruck ausgeführt. Sie verläuft relativ schwer; bei Verwendung von älterem Katalysator trat keine Umsetzung ein. Es ist aber nicht nötig, wie H.E. CARTER und Mitarbeiter, mit einem Wasserstoffdruck von ca. 250 atm, den man den Wasserstoffbomben nicht mehr entnehmen kann, zu arbeiten. 50-70 atm reichen aus, wenn man frisch bereiteten Katalysator einsetzt. Am besten eignet sich das von H. ADKINS und H.R. BILLICA (Lit. 20) entwickelte Raney-Nickel-W6, dessen Aktivität die der Edelmetallkatalysatoren erreicht. Bei einem Gewichtsverhältnis zwischen Ausgangssubstanz und Katalysator von 3 : 1 waren in 1 bzw. 2 Std. 95 - 100 % des für die Pyrazolidinbildung und die Ringsprengung nötigen Wasserstoffs aufgenommen worden.

Interessehalber wurde auch versucht, die aus 3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester durch Dehydrierung mit Brom (Lit.14) und Verseifung dargestellte 3-n-Nonyl-pyrazolcarbonsäure-(5) unter denselben Bedingungen zur Aminosäure zu hydrieren. Jedoch ohne Erfolg. Selbst bei 150° blieb das aromatische Ringsystem unangegriffen.

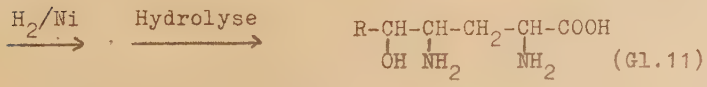
Die aus den Pyrazolinverbindungen erhaltenen 2,4-Diaminosäureester wurden mit starker Salzsäure hydrolysiert. Die freie 2,4-Diaminotridecansäure gewinnt man aus dem Hydrochlorid durch Versetzen der konzentrierten wässrigen Lösung mit Ammoniak, wobei sie infolge ihrer Schwerlöslichkeit fast vollständig ausfällt. Für die Gewinnung der leichter wasserlöslichen 2,4-Diaminodecansäure ist diese Methode jedoch ungeeignet. Man schickt die Lösung des Hydrochlorids durch eine Säule mit Kationenaustauscher, z.B. Dowex 50, wobei die Aminosaure quantitativ festgehalten wird. Nach Eluieren mit 2 n Ammoniak und Eindampfen der Lösung liegt die Aminosäure in reiner Form vor Die Ausbeuten betragen von den Pyrazolinverbindungen aus für 2,4-Diaminodecansäure 79 % und für 2,4-Diaminotridecansäure 83 % d.Th.

5.) Weitere Anwendungen

Es ist naheliegend, die CARTERsche Methode auch zur Darstellung von δ-Oxy-α,γ-diaminosäuren heranzuziehen. Man müßte an Stelle von Diazoalkanen und Diazoessigester die Diazoketone im einfachsten Fall an Acrylsäureester anlagern und die zu erwartenden 3-Acyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-ester (X) hydrieren (Gl.10 + 11).



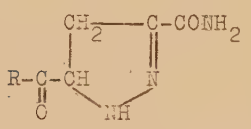
(X) (Gl.10)



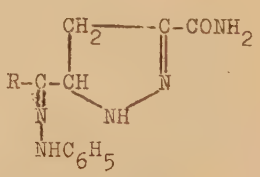
(Gl.11)

6.) Synthese des 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylesters

Für die Kondensationsversuche mit Acrylsäureester wurde Diazomethyl-n-propylketon verwendet. Die gewünschte Reaktion (Gl.10) ist durchführbar, verläuft jedoch wesentlich langsamer als mit Diazoalkanen. Man arbeitet am besten ohne Lösungsmittel und mit Acrylsäureesterüberschuß. Vollständige Umsetzung erreicht man bei ca. 50° in 1 Std. oder bei Raumtemperatur in 1-2 Tagen. Nach Entfernen des überschüssigen Acrylsäureesters bleibt mit 90-95 % Ausbeute ein dünnflüssiges, gelbes, säure- und laugenempfindliches Öl zurück, welches sich an der Ölpumpe nicht unzersetzt destillieren läßt. Sein N-Wert lag nur um 0,42 niedriger als der theoretische für den Butyryl-pyrazolin-carbonsäuremethylester. Es war also für die weitere Umsetzung genügend rein. Zum Beweis der angenommenen Struktur wurde das Säureamid (XI) und davon wieder das Phenylhydrazon (XII) gebildet. Beide Substanzen sind gut kristallisiert und gaben richtige Verbrennungswerte.



(XI)



(XII)

$R = CH_3-(CH_2)_2$

Außerdem wurde der 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester durch Dehydrierung mit Brom in die entsprechende Pyrazol-Verbindung übergeführt, die bei der alkalischen Permanganatoxydation Pyrazol-dicarbonsäure-(3,5) lieferte. Ihr Dimethylester zeigte sich bei der Mischschmelzpunktbestimmung mit dem von E. BUCHNER (Lit. 14) dargestellten Pyrazoldicarbonsäure-(3,5)-dimethylester identisch. Dies beweist den Verlauf der Anlagerung von Diazomethyl-n-propylketon an Acrylsäuremethylester in der angegebenen Weise (Gl.10). Bei der Anlagerung im umgekehrten Sinne müßte 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(4)-methylester und daraus Pyrazoldicarbonsäure-(3,4)-dimethylester entstehen.

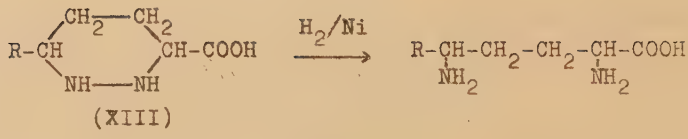
Synthese von 5-Oxy-3,4-diaminooctansäure

Sowohl der 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester wie auch das Säureamid wurden unter Anwendung von Raney-Nickel-W6 bei 70 atm Anfangsdruck hydriert. Das erste Drittel der theoretischen Wasserstoffmenge wird schon bei 20° aufgenommen: dies ist die theoretische Gesamtmenge für einen der drei Hydrierungsschritte. Da sich die Alkyl-pyrazolincarbonsäureester bei dieser Temperatur noch nicht umsetzen, kann man den Wasserstoffverbrauch der Hydrierung der Carbonylgruppe zuordnen. Durchhydrierung und Aufspaltung des Ringsystems erfolgte erst wieder bei erhöhter Temperatur (60-65°) unter Bindung weiterer zwei Drittel der berechneten Wasserstoffmenge.

Nach Hydrolyse des Aminosäureesters bzw. -amids mit Salzsäure und Aufarbeiten mit einem Kationenaustauscher - wie bei 2,4-Diaminodecansäure angegeben - erhält man ein stark braun gefärbtes Produkt. Alle Reinigungsversuche blieben erfolglos. Die braunen Stoffe entstehen vermutlich aus Nebenprodukten der Hydrierung durch Säureeinwirkung. Die Oxyaminosäure fällt aber fast farblos an, wenn man im Alkalischen durch Kochen mit Barytlauge hydrolysiert und die Bariumionen mit verdünnter Schwefelsäure ausfällt. Während die Ausbeute nach Säurehydrolyse 62 % beträgt, liegt sie nach der Hydrolyse mit Barytlauge bei nur 45 %. Der Unterschied dürfte auf das Adsorptionsvermögen des Bariumsulfats zurückzuführen sein.

IV Versuche zur Synthese von α,δ-Diaminosäuren

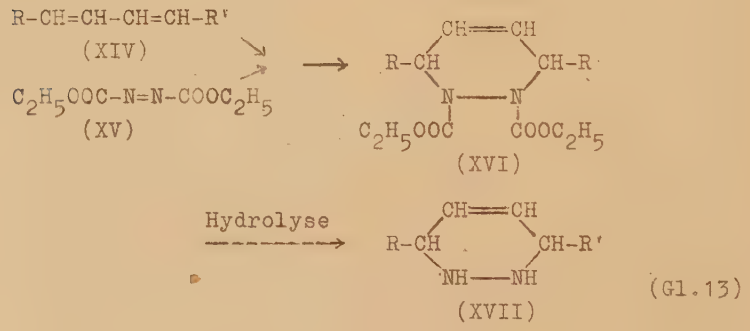
Wie im vorigen Abschnitt angegeben, lassen sich die α,γ-Diaminosäuren mit hohen Ausbeuten und in reiner Form aus Pyrazolincarbonsäure-(5)-estern durch hydrierende Ringsprengung gewinnen. Es wurde angenommen, daß durch Übertragung dieses Prinzips auf 3-Alkyl-hexahydro-1,2-diazincarbonsäuren-(6) (XIII) die α,δ-Diaminosäuren gleichfalls allgemein leicht zugänglich werden.



(XIII) (Gl.12)

Auch 1,2-Diazin-carbonsäuren-(6) mit ein oder zwei Doppelbindungen im Ring schienen als Ausgangsstoffe geeignet.

Da die erforderlichen Substanzen in der Literatur noch nicht beschrieben sind, mußte eine Darstellungsmethode für sie gesucht werden. Beim Studium der Arbeiten von O. DIELS und K. ALDER über Diensynthesen zeigte sich ein Weg dazu: Man hatte festgestellt, daß Azodicarbonsäureester (XV) als philodiene Komponente zu reagieren vermag und mit Isopren, 1-Phenylbutadien, 1-Phenyl-4-methylbutadien, 1,4-Diphenylbutadien, Myrcen u.a. in glatter Reaktion N,N'-Dicarbäthoxy-1,2,3,6-tetrahydro-1,2-diazine (z.B. XVI) bildet. Diese lassen sich zu den freien Tetrahydro-1,2-diazin-Verbindungen (z.B. XVII) verseifen (Lit. 21,22).



(XIV) (XV) (XVI) (XVII) (Gl.13)

Andererseits war auch schon die einfachste 4-Alkyl-butadiencarbonsäure-(1), die Sorbinsäure (XIV; R = CH_3, R' = COOH), bei der Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid erfolgreich als Dienkomponente verwendet worden (Lit.23,24).

In eigenen Versuchen wurde nun Azodicarbonsäureester mit Sorbinsäure zur Reaktion gebracht und aus der N,N'-Dicarbäthoxy-Verbindung durch Verseifen die 3-Methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) erhalten (Gl. 13;

R = CH_3, R' = COOH). Durch Hydrierung der N,N'-Dicarbäthoxy-Verbindung und nachherige Verseifung bildet sich 3-Methyl-hexahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) (XIII; R = CH_3). Es ist anzunehmen, daß sich auch die Homologen dieser beiden Verbindungen nach derselben Methode als Ausgangsstoffe gewinnen lassen

Synthese von 3-Methyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) und 3-Methyl-hexahydro-1,2-diazincarbonsäure(6)

Da Sorbinsäure als Dienkomponente verhältnismäßig träge reagiert (siehe auch Lit. 23), mußte die Umsetzung mit Azodicarbonsäureester bei erhöhter Temperatur (über 100°) und ohne Lösungsmittel vorgenommen werden. Es entsteht ein gelbes Öl, das beim Abkühlen in eine zähe harzige Masse übergeht.

Zur Verseifung der N,N'-Dicarbäthoxy-Verbindung (XVI; R = CH_3, R' = COOH) ist Salzsäure nicht geeignet; denn ihre olefinische Doppelbindung ist durch die nachbarständige Carboxylgruppe aktiviert und lagert leicht HCl an.

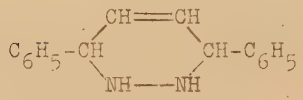
Am vorteilhaftesten arbeitet man mit Barytlauge, die mit verdünnter Schwefelsäure vollständig entfernt werden kann. Die betainische, leicht wasserlösliche 3-Methyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2-diazincarbonsäure wird so in freier Form mit einer Ausbeute von 49 % über beide Stufen erhalten. Sie sublimiert bei 0,2 Torr etwa ab 60°, addiert ein Mol Brom und decarboxyliert ab ca. 160°; hierbei bildet sich eine basisch reagierende Flüssigkeit mit einem unangenehmen, stark durchdringenden Geruch, vermutlich das noch nicht beschriebene 3-Methyl-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,-diazin.

Unterwirft man das Produkt aus der Diensynthese (XVI) der katalytischen Druckhydrierung mit Raney-Nickel-W6, so wird nur ein Mol Wasserstoff aufgenommen, auch wenn man die Temperatur bis 140° erhöht. Dies besagt, daß nur die olefinische Doppelbindung Wasserstoff addiert, eine Ringsprengung aber nicht stattfindet. Nach Verseifen mit Barytlauge beträgt die Ausbeute an 3-Methyl-hexahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) 68% d.Th. Im Gegensatz zur Tetrahydro-Verbindung sublimiert das durchhydrierte Diazin nicht, decarboxyliert aber gleichfalls beim Erhitzen über den Schmelzpunkt.

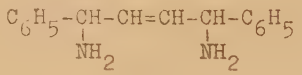
2.) Versuche der hydrierenden und reduzierenden Ringsprengung mit Tetrahydro- und Hexahydro-1,2-diazin-Verbindungen

Als erste der beiden Diazin-Verbindungen wurde die leichter darstellbare 3-Methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) der katalytischen Hydrierung unter den üblichen Bedingungen mit Raney-Nickel-W6 unterworfen, jedoch ohne Erfolg. Obwohl die Substanz eine olefinische Doppelbindung besitzt, war keine Wasserstoffaufnahme festzustellen. Als Ursache hierfür wurde die Inaktivierung des Katalysators durch Bildung eines Nickelkomplexes angenommen, welcher der Reaktionslösung eine tiefblaue Farbe gab. Die Hexahydroverbindung (XIII) reagiert nur minimal mit Raney-Nickel. Trotzdem konnte sie nicht durch hydrierende Ringsprengung in die α,δ-Diaminohexansäure übergeführt werden. Eine Reaktion mit Wasserstoff trat selbst bei 150° (Beginn der Decarboxylierung) nicht ein.

O. DIELS und K. ALDER (Lit. 22) geben an, aus der Verbindung XVIII durch Reduktion mit Zink und verd. Salzsäure eine Base dargestellt zu haben, die sie der geringen Ausbeute wegen gleich zu ihrem Pikrat umsetzten. Das Derivat verkohlt bei 230° und ist wie angeführt "wahrscheinlich identisch" mit dem Pikrat des bereits auf anderem Wege synthetisierten Diamins (XIX) (Lit. 25).



(XVIII)



(XIX)

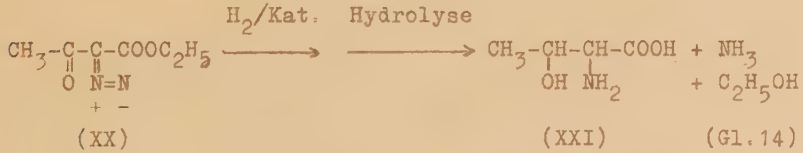
Aber auch mit Zink bzw. Zinn und Salzsäure ließ sich in den beiden interessierenden Fällen keine Ringsprengung durchführen; papierchromatographisch war keine Aminosäure nachweisbar. Vermutlich sind durchhydrierte 1,2-Diazine wesentlich stabiler als die Pyrazolidine.

Wenn das Ziel, die Synthese von α,δ-Diaminosäuren bisher auch nicht erreicht werden konnte, so sind die beiden dargestellten cyclischen Hydrazincarbonsäuren (XIII, XVII; R = CH_3,

R' = COOH) jedoch von biochemischem Interesse, wenn man sie im Zusammenhang mit der natürlichen Aminosäure Prolin betrachtet.

V. Synthese von β-Oxy-α-aminosäuren

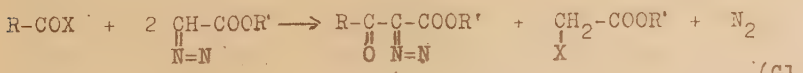
Anschließend an die klassischen Arbeiten von Th. CURTIUS (Lit. 26), H. VON PECHMANN (Lit. 27), A. DARAPSKY (Lit. 28) und H. STAUDINGER (Lit. 29) über die Reduktion und Hydrierung von Diazoessigester und Diazoalkanen untersuchte L. BIRKOFER (Lit. 30) das Verhalten der Diazoketone und des Acetyl-diazoessigesters (XX) bei der katalytischen Hydrierung. Hierbei fand er eine neue Synthese für Threonin (XXI). Beim Acetyldiazoessigester führt die Reaktion der Diazogruppe mit angeregtem Wasserstoff am Adams-Kontakt über die Hydrazon- und Hydrazinstufe hinaus. Es entsteht unter Abspaltung eines Stickstoffatoms als Ammoniak eine primäre Aminogruppe. Da die Ketogruppe gleichfalls mit dem Wasserstoff reagiert, erhält man nach der Hydrolyse Threonin



(XX) (XXI) (Gl. 14)

L. BIRKOFER arbeitete unter Normalbedingungen in wässrig-alkoholischer Lösung und setzte zum Binden des entstehenden Ammoniaks die berechnete Menge Schwefelsäure zu. Er erhielt eine Ausbeute an Threonin von 40 %.

Mit großer Wahrscheinlichkeit ist dieses Verfahren einer allgemeinen Anwendung fähig, und die Ausgangsstoffe, die Acyldiazoessigester, lassen sich nach H. STAUDINGER (Lit. 31) aus Carbonsäurehalogeniden und Diazoessigester leicht gewinnen.

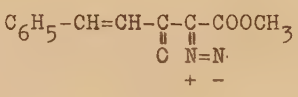


(Gl. 15)

Die katalytische Hydrierung mit PtO_2 erlaubt im Hinblick auf den hohen Preis des Katalysators nur die Herstellung kleiner Mengen an Aminosäuren. Es schien daher angebracht, für die Synthese von β-Oxy-α-aminosäuren nach dieser Methode die Brauchbarkeit von Raney-Nickel-W6 zu erproben.

1.) Ausgangsstoffe

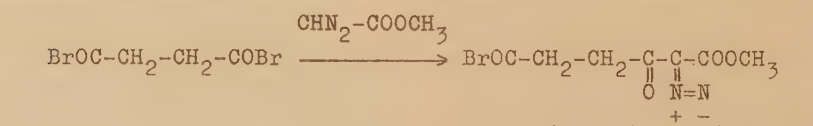
Als Beispiel diente Cinnamoyl-diazoessigsäuremethylester (XXII), der zufällig vorhanden war (beschrieben von H. STAUDINGER; Lit. 31).



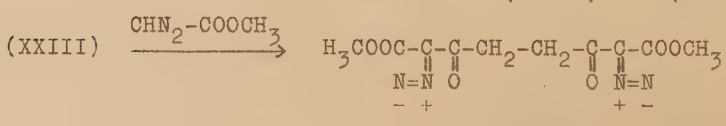
(XXII)

Neu dargestellt wurde aus Capronsäurebromid und Diazoessigsäuremethylester der Caproyl-diazoessigsäuremethylester (Gl. 15; R = C_5H_{11}, R' = CH_3, X = Br), eine hellgelbe Flüssigkeit, die wie die anderen Acyl-diazoessigester starken Säuren gegenüber recht beständig ist.

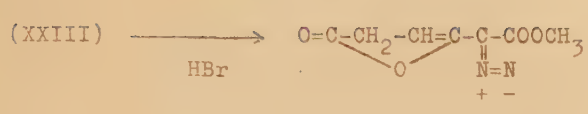
Bei der Umsetzung von Bernsteinsäuredibromid mit Diazoessigsäuremethylester im Überschuß muß man mit zwei Möglichkeiten des Verlaufs rechnen: Entweder reagieren beide Säurebromidgruppen mit je einem Molekül Diazoessigester, und es entsteht Succinyl-bis-diazoessigsäuremethylester (XXIV) (Gl. 16 + 17); oder es reagiert nur eine, und die γ-Ketosäurebromid-Verbindung (XXIII) geht über ihre Enolform unter Bromwasserstoffabspaltung in das Enollakton (XXV) über (Gl. 16 + 18).



(XXIII) (Gl. 16)



(XXIV) (Gl. 17)



(XXIII) → (XXV) (Gl. 18)

Das Experiment erbrachte mit 75 % Ausbeute eine in schönen, gelben Nadeln kristallisierende Verbindung. Nach dem Ergebnis der Elementaranalyse und den chemischen Eigenschaften ist sie eindeutig als das Diazoenollakton anzusprechen. Während Acyl-diazoessigester, wie bereits angegeben, relativ hohe Säurebeständigkeit aufweisen, zersetzt sich die erhaltene Verbindung, die keine stabilisierende Ketogruppe in Konjugation zur Diazogruppe besitzt, mit konz. Salzsäure und Natronlauge rasch unter Stickstoffentwicklung. Aufgrund einer vor kurzem gemachten Beobachtung wird angenommen, daß sich der Enollaktonring bereits beim Stehen der Substanz an feuchter Luft öffnet und die γ-Ketosäure-Verbindung entsteht (XXIII; OH statt Br) Dies bedarf aber noch der Nachprüfung.

Hydrierung der Acyl-diazoessigester

Diazoverbindungen spalten in Gegenwart fein verteilter Metalle häufig Stickstoff ab. Deshalb wurde die Einwirkung von Raney-Nickel-W6 auf Cinnamoyl-diazoessigsäuremethylester (XXII) geprüft. In methanolischer Lösung setzt schon bei 20° lebhafte Gasentwicklung ein, wobei sich die Lösung über dunkelgelb rotbraun färbt. Bei 50° verläuft diese Zersetzung äußerst rasch. In wasserfreiem Benzol ist hingegen auch nach Erwärmen nur eine sehr langsame Veränderung zu beobachten. Es war also möglich, Acyl-diazoessigester in wasserfreier, benzolischer Lösung mit Raney-Nickel-W6 zu hydrieren.

Um schonend vorzugehen, wurde der Cinnamoyl-diazoessigsäuremethylester zunächst bei 20° hydriert, und zwar unter 70 atm. Anschließend wurde die Hydrierung noch bei 50-55° fortgesetzt, da die geringe Substanzmenge ein Ablesen der Wasserstoffaufnahme am Manometer nicht ermöglichte. Aus dem Reaktionsprodukt entstand durch Verseifen mit starker Salzsäure die schwer wasserlösliche 5-Phenyl-3-oxy-2-aminopentansäure mit

positiver Ninhydrinreaktion und richtigem Verbrennungswert. Die Ausbeute betrug 31 %.

Der Caproyl-diazoessigsäuremethylester lieferte analog zu 53 % die 3-Oxy-2-aminooctansäure. Die Aufnahme des ersten Viertels der theor. Wasserstoffmenge erfolgte schon bei 20° und dauerte ca. 100 min. Weitere 2-2,5 Viertel wurden bei 50-55° in 2 Std. verbraucht. Ausgangssubstanz und Katalysator lagen in einem Gewichtsverhältnis von 3 : 1 vor.

H. ADKINS und H.R. BILLICA (Lit.20) verwenden zur Beschleunigung der Carbonylgruppenhydrierung mit Raney-Nickel-W6 Triäthylamin. Setzt man dieses dem Caproyl-diazoessigester zu, so läuft die Hydrierung mit 80-85 % Wasserstoffverbrauch bereits bei 20° zu Ende. Die letzten 10-15 % des Wasserstoffs werden dabei nur sehr langsam aufgenommen.

Das Enollakton des 3-Oxo-2-diazoadipinsäuremonomethylesters-(1) (XXV) zeigte sich in wasserfreier, benzolischer Lösung gegenüber Raney-Nickel-W6 ebenfalls als beständig. Es nahm bei der Hydrierung entsprechend der Druckabnahme die Hälfte der theoretischen Wasserstoffmenge auf. Das nach der Hydrolyse mit Salzsäure gewonnene braune, wasserlösliche Öl enthält keinen Stickstoff. Auf eine weitere Untersuchung wurde daher verzichtet.

VI Einige Eigenschaften der neuen Aminosäuren

Die neu synthetisierten Aminosäuren (Tab.1) liegen in optisch inaktiver Form und teils als Gemische von Diastereomeren vor. Wie zu erwarten, sind sie infolge ihres polaren Baues unlöslich in Äther, Chloroform, Petroläther und ähnlichen organischen Lösungsmitteln. Die Löslichkeit in Wasser und Methanol (Tab. 1) variiert innerhalb weiter Grenzen; sie verringert sich mit zunehmender Kettenlänge und ist von der Anzahl und Stellung der Aminogruppen abhängig.

Tabelle 1

	Schmpkt.	Löslichkeit/20° in H_2O	Löslichkeit/20° in CH_3OH
(a) 5-Aminoheptansäure	132°	ll	ll
(b) 5-Aminodecansäure	134°	ca. 6%	ll
(c) 4-Aminotetradecansäure	157°	sl	ml
(d) 4,11-Diaminotetradecandicarbonsäure-(1,14)	186-88°	ca. 3%	ssl
(e) 2,4-Diaminodecansäure+	157-60°	ml	ml
(f) 2,4-Diaminotridecansäure+	158-61°	0,5 %	sl
(g) 5-Oxy-2,4-diaminooctansäure	175-78°	ll	ll
(h) 3-Oxy-2-aminooctansäure	248°Z	sl	sl
(i) 5-Phenyl-3-oxy-2-aminopentansäure	208°Z	ssl	ssl

Bezeichnungen: + bedeutet mit 1 Krist. H_2O; Schmelzpunkte mit Z sind Zersetzungspunkte, alle anderen sind Umwandlungspunkte (siehe unten); ll = leicht löslich, ml = gut bis mässig löslich, sl = schwer löslich, ssl = sehr schwer löslich.

In ihrem thermischen Verhalten gleichen die β-Oxy-α-aminosäuren (h,i) den α-Monoaminomonocarbonsäuren und zersetzen sich erst oberhalb 200°. Die Aminosäuren a-g tragen eine Aminogruppe in γ- oder δ-Stellung zur Carboxylgruppe und gehen bei den angegebenen Temperaturen praktisch quantitativ in die tieferschmelzenden Laktame über

Folgende Laktame wurden rein dargestellt, analysiert und durch Kristallform und Schmelzpunkt charakterisiert:

2-Äthyl-piperidon-(6) aus (a),
2-n-Amyl-piperidon-(6) aus (b),
2,2'-n-Hexylen-(1,6)-bis-piperidon-(6) aus (d),

2-n-Decyl-pyrrolidon-(5) aus (c),
4-Amino-2-n-hexyl-pyrrolidon-(5) aus (e) und
4-Amino-2-n-nonyl-pyrrolidon-(5) aus (f)

Die neuen Aminosäuren geben mit Ninhydrin blaue bis violette Färbungen. Durch ihre α-ständige Aminogruppe reagieren die α,γ-Diaminosäuren (e-g) und die β-Oxy-α-aminosäuren (h,i) ebensoschnell wie Alanin. Bei den γ- und δ-Aminosäuren (a-d) verläuft die Umsetzung in wäßriger Lösung 50-100 mal langsamer als mit α-Aminosäuren; die Anfärbung auf Papierchromatogrammen ist für den praktischen Gebrauch zu schwach Zum qualitativen Nachweis in Lösung verdünnt man am besten die wäßrige Lösung mit Glykol oder Diäthylenglykol auf das 10-fache Volumen und erwärmt auf 130-140°. Dann tritt die Färbung mit gleicher Geschwindigkeit auf wie bei α-Aminosäuren in wäßriger Lösung bei 100° .

VII. Zusammenfassung

1.) Es war Aufgabe der vorliegenden Arbeit, einige Aminosäuren folgender Typen neu zu synthetisieren:

γ- und δ-Aminosäuren,
α, γ-Diaminosäuren,
α, δ-Diaminosäuren und
β-Oxy-α-aminosäuren.

Die Verbindungen sollten unverzweigte Ketten mit mindestens sechs Kohlenstoffatome besitzen.

Als Ausgangsstoffe dienten Carbonsäuren und Ester mit Stickstoffgruppen. Sie wurden bei erhöhter Temperatur der katalytischen Druckhydrierung mit Raney-Nickel unterworfen.

2.) Die ersten Versuche zur Synthese von γ- und δ-Aminosäuren gingen von den Phenylhydrazonen der γ- und δ-Ketosäuren aus. Das als Beispiel eingesetzte Lävulinsäure-phenylhydrazon lieferte bei der Hydrierung die 4-Aminopentansäure in guter Ausbeute. Phenylhydrazone von Ketosäuren mit längeren Kohlenstoffketten setzen sich aber nur teilweise um und die Ausbeuten an Aminosäuren liegen niedriger. Die Untersuchungsergebnisse deuten auf eine Hemmung der Hydrierung durch Anilin hin, welches von den Ausgangsstoffen im normalen Reaktionsverlauf abgespalten wird.

3.) Langkettige γ- und δ-Aminosäuren können jedoch durch Hydrierung von γ- und δ-Ketosäuren in Gegenwart von Ammoniak mit hohen Ausbeuten dargestellt werden, wenn man in wasserfreier Lösung wie oben angegeben arbeitet. F. KNOOP und H. OESTERLIN hatten mit Palladium-Katalysatoren unter Normalbedingungen nur in der α-Reihe befriedigende Ergebnisse erzielt, aber nicht mit β- und γ-Ketosäuren. - Die neu synthetisierten γ- und δ-Aminosäuren sind: 5-Aminononansäure, 5-Aminodecansäure, 4-Aminotetradecansäure und 4,11-Diaminotetradecandicarbonsäure-(1,14).

4.) Von den α, γ-Diaminosäuren wurden die 2,4-Diaminodecansäure und die 2,4-Diaminotridecansäure aus 3-Alkyl-pyro-

zolin-carbonsäure-(5)-estern durch hydrierende Ringsprengung dargestellt. Die gleichfalls noch nicht beschriebenen Ausgangsstoffe 3-n-Hexyl- und 3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester entstehen aus 1-Diazo-n-heptan und 1-Diazo-n-decan quantitativ durch Anlagerung an Acrylsäuremethylester. Die beiden Diazoalkane sind, wie festgestellt wurde, aus n-Heptyl- und n-Decylharnstoff über die N-Nitroso-Verbindungen leicht in größerer Menge zugänglich.

Auch ein Diazoketon, das Diazomethyl-n-propylketon, konnte an Acrylsäureester angelagert werden. Die Acylpyrazolin-Verbindung, der 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester, lieferte nach Hydrierung und Hydrolyse die 5-Oxy-2,4-diaminooctansäure.

5.) Aus Azodicarbonsäureester und Sorbinsäure wurde durch Diensynthese und Hydrolyse der Dicarbäthoxy-Verbindung die 3-Methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6) gewonnen. Die entsprechende Hexahydro-Verbindung erhält man, wenn das Produkt der Diensynthese vor der Hydrolyse katalytisch hydriert wird. Die beiden cyclischen Hydrazincarbonsäuren sind wegen ihrer strukturellen Verwandtschaft mit Prolin von Interesse. Bisher gelang es nicht, sie durch Hydrierung oder Reduktion unter Ringsprengung in die α,δ-Diaminosäure überzuführen.

6.) Die Untersuchungen ergaben, daß Raney-Nickel-W6 zur Hydrierung von Acyl-diazoessigestern geeignet ist, wenn man wasserfreies Benzol als Lösungsmittel verwendet. Unter diesen Bedingungen wurden aus Zimtsäuremethylester und dem bisher nicht beschriebenen Caproyl-diazoessigsäuremethylester die 5-Phenyl-3-oxy-2-aminopentansäure und die 3-Oxy-2-aminooctansäure neu dargestellt.

7.) Die synthetisierten Aminosäuren mit einer Aminogruppe in γ- oder δ-Stellung zur Carboxylgruppe konnten durch Erhitzen bis zum Umwandlungspunkt glatt in die entsprechenden Laktame übergeführt werden

B. Experimenteller Teil

I. Synthese von γ- und δ-Aminosäuren

5-Ketoheptansäure und 5-Ketodecansäure wurden nach Angaben von H. STETTER und W. DIERICHS (Lit. 5) dargestellt.

4-Ketotetradecansäure wurde nach G.M. ROBINSON (Lit. 4) erhalten.

Die Synthese von 1,4-[Cyclohexandion-(2,6)-yl-(1)]-buten-(2) (I) haben H. STETTER und W. DIERICHS (Lit.10) beschrieben.

4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14)

Zur 1,3-Diketonspaltung wird die Lösung von 55 g (0,2 Mol) Butenylen-bis-dihydroresorzin (I) in 300 ccm 15%iger Natronlauge 28 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Erkalten fällt man die entstandene Ketosäure durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion aus. Der braune, flockige Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und 2 x aus Eisessig umkristallisiert. Nach Waschen mit wenig Methanol und Trocknen im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure und Ätzkali beträgt die Ausbeute an elfenbeifarbenem, amorphem Pulver 21,9 g, entspr. 35 % d. Th. Schmp. 131-2° +)

Eigenschaften: Aus Methanol umkristallisiert, farbloses, amorphes Pulver, das bei 132° schmilzt; in Methanol und Eisessig bei 20° wenig löslich, beim Erwärmen leicht löslich, unlöslich in Äther und Wasser; reagiert mit Brom unter Bromwasserstoffbildung und löst sich in Natronlauge als Natriumsalz

Zur Analyse wurde das Rohprodukt einmal aus Methanol umkristallisiert und über P_2O_5 bei 61° und 0,2 Torr getrocknet

4,824 mg Subst.: 10,900 mg CO_2 3,330 mg H_2O ++)

$C_{16}H_{24}O_6$ (312,3) Ber. C 61,52 H 7,74
Gef. C 61,63 H 7,72.

+) Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden mit geeichten Thermometern bis 200° im Schwefelsäure-Heizbad und bei höheren Temperaturen im Kupferblock bestimmt

++) Die C,H- und N-Mikrobestimmungen wurden von Dr. Ing. A. SCHOELLER, Kronach/Ofr., ausgeführt. Die Angaben der N-Halbmikroanalysen gehen auf eigene Verbrennungen zurück.

Di-Phenylhydrazon der 4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14)

In die noch warme Lösung von 11 g (0,1 Mol) Phenylhydrazin in 60 ccm Eisessig werden 9,3 (0,03 Mol) 4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14) eingerührt. Beim Stehen über Nacht scheidet sich das Phenylhydrazon in amorpher Form ab Ausbeute 12,6 g, entspr. 86 % d.Th. Die so erhaltene Substanz war gleich analysenrein.

Eigenschaften: Schwach gelbes, amorphes Pulver, welches an der Luft nach kurzer Zeit dunkelgelbe bis rotbraune Farbe annimmt; Schmp. 145-6°; leicht löslich in Methanol, schwer löslich in Eisessig und Äther, unlöslich in Petroläther.

18,8 mg Subst.: 1,85 ccm N (21°, 748 Torr).

$C_{28}H_{36}O_4N_4$ (492,5) Ber. N 11,37 Gef. N 11,16.

Phenylhydrazon der 4-Ketotetradecansäure

In 30 ccm Eisessig werden 11 g (0,1 Mol) Phenylhydrazin und dann 12,1 g (0,05 Mol) 4-Ketotetradecansäure durch Erwärmen gelöst. Beim langsamen Erkalten kristallisiert das Phenylhydrazon zum Teil aus. Um die Abscheidung zu vervollständigen, gibt man 50 ccm Wasser zu und bewahrt ca. 20 min im Kühlschrank auf. Das Rohprodukt wird aus 35 ccm Methanol umkristallisiert. Ausbeute 16,0 g; dies sind 96 % d. Th.

Eigenschaften: Farblose Prismen, die an der Luft bald gelb bis rotbraun werden; Schmp. 87°; schwer löslich in kaltem, leicht in heißem Methanol, etwas löslich in Eisessig.

Zur Analyse wurde nochmals aus Methanol umkristallisiert und bei 20°, 0,2 Torr, getrocknet.

32,5 mg Subst.: 2,40 ccm N (20°, 756 Torr).

$C_{20}H_{32}O_2N_2$ (332,5) Ber. N 8,42 Gef. N 8,49

Ausführung der Hydrierungen

Die katalytischen Hydrierungen wurden in Autoklaven von 250 bzw. 500 ccm Inhalt mit magnetischem Hubrührer und elektrischer Heizung ausgeführt.

Als Katalysator diente Raney-Nickel, das nach der Vorschrift von R. MOZINGO (Lit. 32) aus der käuflichen Ni-Al-Legierung 50:50 (Degussa, Hanau)hergestellt wurde.

Zur Umsetzung gelangten meist 10 g Ausgangsstoff in methanolischer Lösung bei 60-65° und 70 atm Wasserstoffanfangsdruck unter Anwendung von ca. 3 g Katalysator

4-Aminopentansäure aus Lävulinsäure und Ammoniak

10 g (0,086 Mol) Lävulinsäure werden unter Kühlen in 150 ccm wasserfreie 10%ige methanolische Ammoniaklösung eingetragen. Zur Bildung der Iminoverbindung läßt man die Lösung 30 min stehen und hydriert dann unter den vorher angegebenen Bedingungen. Mit frischem Katalysator ist die Hydrierung in 20-30 min nach Aufnahme der theor. Wasserstoffmenge beendet

Das Raney-Nickel wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen, wobei bereits auskristallisierte Aminosäure wieder aufgenommen wird. Die so erhaltene Lösung zeigt hellgrüne oder hellblaue Farbe, die auf intensiv farbige Nickelamminkomplexe zurückzuführen ist. Nach Eindampfen i.V. bleibt ein schwach grüner Kristallkuchen zurück. Diesen löst man in 200 ccm Wasser. Der Rückstand wird abgesaugt, und das Nickel aus der Lösung mit Schwefelwasserstoff ausgefällt. Geringe Mengen nicht umgesetzter Lävulinsäure und eventuell gebildeter Oxypentansäure, die als Ammoniumsalze vorliegen, werden entfernt, indem man mit verd. Salzsäure bis p_H 1 ansäuert und die Lösung durch eine Säule mit 150 ccm Kationenaustauscher Amberlite IR 120 oder Dowex 50 schickt, wobei nur die Aminosäure festgehalten wird. Nach Auswaschen der Salzsäure und der Nebenprodukte, bis das Waschwasser chloridfrei ist, eluiert man die Aminosäure mit 2n Ammoniak Durch Eindampfen der Lösung i.V und Trocknen des festen Rückstandes bei 110° erhält man 9,2 g 4-Aminopentansäure, entspr. 91 % Ausbeute Farblose Kristalldrusen; Schmp. 208-9° (Lit -Angaben: 199°, 213°, 217-8°). Die Verbindung war bereits analysenrein

15,70 mg Subst.: 1,66 ccm N (23°, 750 Torr)
$C_5H_{11}O_2N$ (117,1) Ber. N 11,96 Gef. 11,93.

4-Aminopentansäure aus dem Phenylhydrazon der Lävulinsäure

10 g (0,049 Mol) Lävulinsäurephenylhydrazon werden in 150 ccm Methanol wie angegeben hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist in 2,5-3 Std. beendet und beträgt 80-90 % des theor. Wertes. Die hellgelbe Reaktionslösung riecht nach Anilin und wird beim Stehen an der Luft bald braun.

Der Katalysator wird mit Methanol und Wasser gewaschen. Aus den vereinigten Lösungen destilliert man das Methanol i.V. ab, bis sich eine braune Ölschicht von Anilin und unumgesetztem Phenylhydrazon auf der zurückbleibenden wässrigen Lösung bildet. Nach Ausschütteln mit 2 x 15 ccm Benzol wird die schwach hellgelbe Lösung vollständig i.V. eingedampft und der feste Rückstand mit 10 ccm Methanol digeriert. Beim langsamen Zugeben von 50 ccm Äther kristallisiert der in Lösung gegangene Anteil der Aminosäure wieder aus, färbende Verunreinigungen bleiben aber zum großen Teil gelöst. Nach Absaugen, Waschen mit Äther und Trocknen bei 110° beträgt die Ausbeute 4,0-4,4 g, entspr. 70-77 % d.Th. Schmp. 212-3°.

Bei Zugabe von 5,8 g (0,05 Mol) 4-Aminopentansäure vor der Hydrierung wurden 80 % der berechneten Wasserstoffmenge verbraucht und 4,1 g, 71 % d.Th., neugebildete Aminosäure isoliert.

Nach Zusatz von 4,6 g (0,05 Mol) Anilin betrug die Wasserstoffaufnahme 25 % d.Th. und die Ausbeute an Aminosäure mit 1,2 g 21 %

5-Aminoheptansäure aus 5-Ketoheptansäure und Ammoniak

10 g (0,069 Mol) 5-Ketoheptansäure werden in Gegenwart von Ammoniak wie beim entsprechenden Versuch mit Lävulinsäure hydriert. In etwa 3 Std. ist die theor. Wasserstoffmenge aufgenommen.

Die Aufarbeitung erfolgt wie im Lävulinsäure-Versuch mit folgenden Abänderungen: Der Katalysator wird mit Methanol gewaschen. - Die aus dem ammoniakalischen Eluat durch Eindampfen i.V. gewonnene Aminosäure ist durch anhaftendes Wasser

nur halbfest oder schmierig. Dieses wird entfernt, indem man das Produkt in Methanol löst, mit Äther wieder ausfällt und nach Abgießen der Lösung mit frischem Äther digeriert. Ausbeute nach Trocknen im Vakuumexsiccator 8,0 g, entspr. 80 % d.Th. Schmp. 132°.

Eigenschaften: Aus Methanol-Äther farblose Nadeln, die bei 132° unter Bildung des Laktams+) schmelzen; leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, unlöslich in Äther.

Zur Analyse wurde die Aminosäure 2 x in Methanol bei 20° gelöst und durch langsames Zugeben von Äther wieder zum Auskristallisieren gebracht. Anschließend Trocknen über P_2O_5 bei 80° und 0,2 Torr.

4,893 mg Subst.: 10,270 mg CO_2. 4,500 mg H_2O.
25,70 mg Subst.: 2,16 ccm N (22,5°, 753 Torr).

$C_7H_{15}O_2N$ (145,2)	Ber.	C 57,89	H 10,41	N 9,64
	Gef.	C 57,26	H 10,29	N 9,55.

5-p-Toluolsulfamino-heptansäure

Die Derivate mit p-Toluolsulfochlorid wurden nach E.W. CHESNEY u. W.K.SWANN (Lit. 36) dargestellt.

Die p-Toluolsulfamino-heptansäure bildet stäbchenförmige Kristalle; Schmp. 119°; sehr leicht löslich in Äthanol, etwas löslich in Äther, unlöslich in Wasser.

5,092 mg Subst.: 10,495 mg CO_2 3,24 mg H_2O.
2,600 mg Subst.: 0,120 ccm N (27,5°, 720 Torr).

$C_{14}H_{21}O_4NS$ (299,1)	Ber.	C 56,17	H 7,07	N 4,68
	Gef.	C 56,24	H 7,12	N 4,97.

+) Die dargestellten Laktame werden in einem besonderen Abschnitt später beschrieben.

Hydrierung des Phenylhydrazons der 5-Ketoheptansäure

5,8 g (0,04 Mol) 5-Ketoheptansäure wurden mit 4,7 g (0,044 Mol) Phenylhydrazin verrührt. Es entstand unter Wärmeentwicklung ein hellgelbes Öl. Dieses diente nach Trocknen i.V. bei 35° als Ausgangsmaterial. Hydrierung in 70 ccm Methanol und Aufarbeitung erfolgten wie beim Versuch mit dem Phenylhydrazon der Lävulinsäure und lieferten 5,7 g hellgelbes Öl, aus dem innerhalb von 3 Monaten 1,4 g 5-Amino-heptansäurelaktam auskristallisierten. Regelmäßige, vierkantige Prismen, die bei 88-89° schmelzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus 5-Aminoheptansäure dargestellten Laktam liegt bei 87-89°.

Zur Analyse wurde einmal aus Äther umkristallisiert und bei 20° unter 0,2 Torr getrocknet.

22,9 mg Subst.: 2,28 ccm N (20,5°, 738 Torr).

$C_7H_{13}ON$ (127,2) Ber N 11,01 Gef N 11,15.

5-Aminodecansäure aus 5-Ketodecansäure und Ammoniak

10 g (0,054 Mol) 5-Ketodecansäure werden in Gegenwart von Ammoniak wie beim entsprechenden Versuch mit Lävulinsäure hydriert. In 1-1,5 Std. ist die Hydrierung nach Aufnahme von 70 % der berechneten Wasserstoffmenge beendet.

Die Aufarbeitung verläuft einfacher als in den beiden bereits beschriebenen analogen Fällen: Man dampft die vom Katalysator abgetrennte schwach violette Lösung i.V. ein. Der feste, schwach grüne Rückstand wird mit 10 ccm Methanol digeriert, wobei er zum großen Teil in Lösung geht. Beim langsamen Zugeben von 50 ccm Äther scheidet sich die 5-Aminodecansäure als farbloses, mikrokristallines Pulver in reiner Form ab. Die Verunreinigungen bleiben in der olivgrünen Lösung. Nach Waschen mit Äther und Trocknen im Vakuumexsiccator beträgt die Ausbeute 6,5 - 7,2 g, entspr. 65-72 % d.Th. Schmp. 134°.

Eigenschaften: Aus Methanol-Äther büschelförmig verwachsene Nadeln, welche bei 134° unter Übergang ins Laktam schmelzen; Wasserlöslichkeit ca. 6 %; leicht löslich in Methanol, etwas weniger in Äthanol, unlöslich in Äther.

Zur Analyse wurde die Substanz nochmals aus methanolischer Lösung durch Ätherzugabe umkristallisiert. Das Trocknen erfolgte bei 80° und 0,2 Torr über P_2O_5.

4,794 mg Subst.: 11,245 mg CO_2 4,820 mg H_2O.
21,0 mg Subst.: 1,42 ccm N (18°, 746 Torr).

$C_{10}H_{21}O_2N$ (187,3) Ber. C 64,13 H 11,3c N 7,47
Gef. C 63,98 H 11,25 N 7,71.

Aus der Mutterlauge wurden durch Eindampfen i.V. und Behandeln des Rückstandes mit verd. Salzsäure 2,5 g unumgesetzte 5-Ketodecansäure in unreiner Form zurückgewonnen.

5-p-Toluolsulfamino-decansäure

Stäbchenförmige Kristalle; Schmp 110,5°; leicht löslich in Äthanol, etwas löslich in Äther, unlöslich in Wasser.

5,175 mg Subst.: 11,390 mg CO_2 3,720 mg H_2O.
23,6 mg Subst.: 0,85 ccm N (19,5°, 753 Torr).

$C_{17}H_{27}O_4NS$ (341,4) Ber. C 59,79 H 7,97 N 4,10
Gef. C 60,04 H 8,04 N 4,13.

5-Aminodecansäure aus dem Phenylhydrazon der 5-Ketodecansäure

6,2 g (1/30 Mol) 5-Ketodecansäure werden mit 3,7 g (1,1/30 Mol) Phenylhydrazin verrührt. Es entsteht unter Wärmeentwicklung ein orangegelbes Öl. Dieses dient nach Trocknen i.V bei 35° als Ausgangsmaterial. Hydrierung in 70 ccm Methanol und Aufarbeitung erfolgen wie beim Versuch mit dem Phenylhydrazon der Lävulinsäure beschrieben. Das resultierende, halbfeste Produkt wird in wenig Äthanol gelöst. Bei langsamen Zugeben von Äther kristallisiert die Aminosäure elfenbeinfarben aus. Ausbeute 2,4 g, entspr. 38 % d.Th. Der Schmp. liegt nach nochmaligem Umfällen mit Äthanol-Äther bei 134°.

4-Aminotetradecansäure aus 4-Ketotetradecansäure und Ammoniak

10 g (0,041 Mol) 4-Ketotetradecansäure werden in Gegenwart von Ammoniak unter den üblichen Bedingungen hydriert. In 2-2,5 Std. nimmt die Substanz die theor. Wasserstoffmenge auf

Man erhält eine schwach grüne Lösung, die beim Eindampfen i.V. einen fast farblosen, festen Rückstand hinterläßt. Zur Reinigung löst man unter Erwärmen in verd. Salzsäure, filtriert heiß und fällt die Aminosäure durch Zugabe von verd. Ammoniak in geringem Überschuß als farbloses, amorphes Pulver aus. Die Ausbeute beträgt 10,0 g. Das sind 93 % d. Th. unter Berücksichtigung des Kristallwassergehalts. Schmp. 157°.

Eigenschaften: Aus Äthanol-Wassergemisch zu Sternchen verwachsene Nadeln; Schmp. 157° unter Bildung des Laktams; etwas löslich in heißem, kaum löslich in kaltem Wasser, gut löslich in Methanol und Äthanol, unlöslich in Äther; als Salz löslich in verd. Salzsäure und Natronlauge.

Zur Analyse wurde die Substanz einmal aus Äthanol-Wasser umkristallisiert und über P_2O_5 bei 100° und 0,2 Torr getrocknet. Die Verbrennungswerte zeigen, daß die Aminosäure immer noch ein Kristallwasser festhält. Dieses wird auch bei weiterem 7-stündigem Trocknen nicht abgegeben, sondern erst beim Schmelzen unter gleichzeitigem Übergang ins Laktam.

5,140 mg Subst.: 12,130 mg CO_2 5,430 mg H_2O.
3,036 mg Subst.: 0,148 ccm N (26°, 730 Torr).

$C_{14}H_{29}O_2N + H_2O$ (261,4) Ber. C 64,32 H 11,95 N 5,35
Gef. C 64,38 H 11,82 N 5,35.

4-p-Toluolsulfamino-tetradecansäure

Nadeln; Schmp. 89°; löslich in Äther, leicht löslich in Äthanol, unlöslich in Wasser.

4,940 mg Subst.: 11,520 mg CO_2 3,930 mg H_2O.
37,2 mg Subst.: 1,12 ccm N (19,5°, 753 Torr).

$C_{21}H_{35}O_4NS$ (397,5) Ber. C 63,44 H 8,87 N 3,52
Gef. C 63,62 H 8,90 N 3,45.

4-Aminotetradecansäure aus dem Phenylhydrazon der 4-Ketotetradecansäure

9,9 g (0,03 Mol) Phenylhydrazon der 4-Ketotetradecansäure werden in 70 ccm Methanol 3 Std. bei 70-80° und 80 atm

Anfangsdruck hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.V. bis auf ca. 20 ccm wird das doppelte Volumen an Äther zugegeben, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch je einmal Umfällen mit Methanol-Äther und Umkristallisieren aus Methanol-Wasser. Ausbeute nach Trocknen im Vakuumexsiccator 2,3 - 2,7 g, entspr. 30-35 % d.Th. Schmp. 157°.

4,11-Diamino-tetradecandicarbonsäure-(1,14) aus 4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14) und Ammoniak

10 g (0,032 Mol) 4,11-Dioxo-tetradecen-(7)-dicarbonsäure-(1,14) werden in Gegenwart von Ammoniak unter den üblichen Bedingungen hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist in 3 Std. beendet und beträgt 90 % d.Th.

Aufgearbeitet wird wie bei der analogen Darstellung der 5-Aminoheptansäure. Die Ausbeute an farbloser Aminosäure liegt mit 8,0 g bei 79 % d.Th. Schmp. 186-8°.

Eigenschaften: Aus Methanol-Wasser-Gemisch mikrokristallines Pulver, das bei 186-8° unter Bildung des Dilaktams schmilzt; Wasserlöslichkeit ca. 3 %; schwerlöslich in Methanol und Äthanol, unlöslich in Äther.

4,876 mg Subst.: 10,70 mg CO_2 4,40 mg H_2O (0,013 mg Rst.).
25,8/23,6 mg Subst.: 2,00/1,87 ccm N (22,5/22°,746/745 T.).

$C_{16}H_{32}O_4N_2$ (316,4) Ber. C 60,72 H 10,19 N 8,85
Gef. C 60,02 H 10,12 N 8,71/8,88.

4,11-Di-p-Toluolsulfamino-tetradecandicarbonsäure-(1,14).

Zu Sternchen verwachsene Nadeln; Schmp. 185°; etwas löslich in Äthanol, unlöslich in Äther und Wasser.

4,781 mg Subst.: 10,130 mg CO_2 3,110 mg H_2O.
37,3 mg Subst.: 1,52 ccm N (22°, 745 Torr.)

$C_{30}H_{44}O_8N_2S_2$ (624,9) Ber. C 57,68 H 7,10 N 4,48
Gef. C 57,80 H 7,28 N 4,59.

Spaltung von Ketosäure-phenylhydrazonen in Ketosäuren, Anilin und Ammoniak

6,1 g (0,03 Mol) Lävulinsäure-phenylhydrazon bzw. 9,9 g (0,03 Mol) 4-Ketotetradecansäure-phenylhydrazon wurden in 70 ccm Methanol mit 5 % Wassergehalt in Gegenwart von ca. 3 g wenig aktivem Raney-Kobalt (Lit.33) 3 Std. bei 60-70° und 70-80 atm hydriert.

Nach Abtrennen des Katalysators wurde die stark nach Ammoniak riechende Lösung i.V. bis auf etwa 20 ccm eingeengt, der Rückstand mit 50 ccm 2n Natronlauge versetzt, und das Anilin mit Äther ausgeschüttelt.

Die 4-Ketotetradecansäure fiel beim Ansäuern mit Salzsäure bis $p_H 3$ aus. Sie wurde nach Trocknen durch Umkristallisieren aus Benzin gereinigt. Ausbeute 5,8 g, entspr. 81 % d.Th. Schmp. 87-8°; bei der Mischschmelzpunktbestimmung mit der Ausgangsketosäure keine Depression.

Die Isolierung der Lävulinsäure erfolgte nach Ansäuern bis $p_H 3$ und Eindampfen i.V. mit Phenylhydrazin in Essigsäure. Ausbeute an Phenylhydrazon 4 g, entspr. 67 % d.Th. Schmp. 107°.

II. Synthese von α,γ-Diaminosäuren

N-n-Heptylharnstoff und N-n-Decylharnstoff wurden nach der Vorschrift von J.S. BUCK, A. HJORT, W.S. IDE und E.J. DE BEER (Lit.34) dargestellt.

N-Nitroso-N-n-heptylharnstoff

In eine Lösung von 63,3 g (0,4 Mol) N-n-Heptylharnstoff in 260 ccm Eisessig werden unter starkem Motorrühren und Kühlen mit einem Eisbad bei ca. 5° innerhalb von 15 min 82,8 g (1,2 Mol) gepulvertes Natriumnitrit portionsweise eingetragen. Hierbei kristallisiert bereits ein Teil des Reaktionsproduktes in feinen, gelben Nadeln aus. Nach weiteren 15 min Rühren bei derselben Temperatur fällt man es vollständig durch Zugabe von 500 ccm Wasser aus.

Zur Reinigung wird das noch schwach feuchte Produkt bei ca. 20° in 260 ccm Methanol gelöst; beim Zusetzen von 160 ccm Wasser unter Kühlen mit Eiswasser kristallisiert die Nitrosoverbindung aus Die Ausbeute beträgt, wenn man noch kalt absaugt und im Vakuumexsiccator trocknet, 52,0 g, entspr 69 % d.Th Schmp 71-2° (Zers.).

Eigenschaften: Schwach gelbstichige Nadeln, die nach nochmaligem Umkristallisieren bei 75-6° unter Zers. schmelzen; leicht löslich in Methanol und Äther, unlöslich in Wasser; nur beschränkt haltbar; es empfiehlt sich, die Substanz gleich umzusetzen oder im Kühlschrank zu lagern und vor der Verwendung erneut zu reinigen.

Zur Analyse wurde nochmals aus methanolischer Lösung mit Wasser umkristallisiert und bei 15°, 0,2 Torr getrocknet

12,13 mg Subst : 2,39 ccm N (17°, 749 Torr)

$C_8H_{17}O_2N_3$ (187,2) Ber. N 22,45 Gef: N 22,67.

N-Nitroso-N-n-decylharnstoff

60,1 g (0,3 Mol) N-n-Decylharnstoff, gelöst in 500 ccm Eisessig, werden wie bei Nitroso-heptylharnstoff angegeben mit 62 g (0,9 Mol) Natriumnitrit bei 5-10° nitrosiert. Das vollständige Ausfällen des Reaktionsproduktes erfolgt mit 1000 ccm Wasser und die Reinigung durch Umkristallisieren aus Methanol. Hierbei wird bei 40° gelöst und dann langsam auf 0° gekühlt. Die Ausbeute beträgt 47,3 g, entspr. 69 % d Th Schmp. 69-71° (Zers.)

Eigenschaften: Fast farblose, meist büschelförmig verwachsene Nadeln; Schmp.nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol 71-71,5° (Zers.); leicht löslich in Äther und in Methanol bei 40°, schwer löslich in Methanol bei 0°, unlöslich in Wasser; Beständigkeit etwas größer als bei der Heptyl-Verbindung

Zur Analyse wurde die zweimal umkristallisierte Verbindung bei 15° und 0,2 Torr getrocknet.

15,78 mg Subst.: 2,56 ccm N (21°, 753 Torr).

$C_{11}H_{23}O_2N_3$ (229,3) Ber. N 18,32 Gef N 18,52.

1-Diazo-n-heptan-Lösung

In einem Scheidetrichter wird eine auf 5° gekühlte, aus 84 g (1.5 Mol) Kaliumhydroxyd, 180 ccm Methanol und 30 ccm Wasser bereitete Kalilauge mit 200 ccm ebenfalls auf 5° gekühlten Petroläther überschichte. Dann trägt man portionweise 37,4 g (0,2 Mol) N-Nitroso-N-n-heptylharnstoff ein und schüttelt 15 min ohne zu kühlen. Hierbei nimmt die Petrolätherschicht eine orangegelbe Farbe an. Nach Zugabe von 300 ccm kaltem Wasser und Durchschütteln wird die Retrolätherlösung abgetrennt und die wässrig-methanolische Schicht nochmals mit 50 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Aus den Petrolätherlösungen scheidet sich beim Abkühlen auf 0° etwas weißer Niederschlag ab, den man abfiltriert.

Die orange gefärbte Diazoheptan-Lösung besitzt intensiven, unangenehmen Geruch und ist nur kurze Zeit haltbar. Der Diazoheptan-Gehalt wurde nach der Methode von E.K. MARSHALL und S.F. ACREE (Lit. 19) bestimmt: 5 ccm von den 240 ccm Lösung insgesamt wurden mit 15 ccm n/5 ätherischer Benzoesäure-Lösung (f= 2,124 ber. für n/10) versetzt. Beim Zurücktitrieren des Säureüberschusses in Gegenwart von Phenolphthalein wurden 4,9 ccm n/10 methanolischer Natronlauge (f= 1,00) verbraucht. Daraus errechnet sich der Gehalt an Diazoheptan mit 0,131 Mol, entspr 16,5 g und 65 % Ausbeute

1-Diazo-n-decan-Lösung

Die Darstellung der 1-Diazo-n-decan-Lösung erfolgt wie beim Diazoheptan beschrieben Aus 46 g (0,2 Mol) N-Nitroso-N-n-decylharnstoff erhält man 240 ccm orange gefärbte Petrolätherlösung mit 21,7 g Diazodecan. Dies sind 0,129 Mol bzw. 64 % Ausbeute.

Werte der Gehaltsbestimmung: 5 ccm Diazodecan-Lösung, 15 ccm n/5 Benzoesäure-Lösung (f= 2,124 ber. für n/10), 5,0 ccm n/10 Natronlauge (f= 1,00).

Die Diazodecan-Lösung hat nur schwachen Geruch und entwickelt bei Raumtemperatur nur sehr langsam Stickstoff.

3-n-Hexyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester

Zu einer Lösung von 12,6 g (0,1 Mol) 1-Diazoheptan in ca 200 ccm Petroläther läßt man unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser eine Lösung von 9,5 g (0,11 Mol) Acrylsäuremethylester in 20 ccm Petroläther zutropfen. Gleich darauf ist die Diazoheptanfarbe verschwunden. Die Lösung wird bis zum halben Volumen eingedampft und die ausgeschiedene farblose Kristallmasse noch kalt abgesaugt Ausbeute 21,3 g, entspr. 100 %. Schmp. 45-6°.

Eigenschaften: Farblose, vier- bis sechskantige Blättchen, die nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 46° schmelzen; sehr leicht löslich in Methanol und Äther, bei ca. 15° wenig löslich in Petroläther, leicht löslich beim Erwärmen, unlöslich in Wasser. Beim Aufbewahren im Kühlschrank einige Wochen haltbar.

Zur Analyse wurde zweimal aus Petroläther umkristallisiert und bei 15°, 0,2 Torr, getrocknet.

4,798 mg Subst.: 10,975 mg CO_2 4,090 mg H_2O.
22,0 mg Subst.: 2,55 ccm N (20,5°, 762 Torr).

$C_{11}H_{20}O_2N_2$ (212,3) Ber. C 62,23 H 9,49 N 13,19
Gef. C 62,40 H 9,54 N 13,41.

3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester

Der 3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester wird analog der Hexyl-Verbindung hergestellt Aus 16,8 g (0,1 Mol) 1-Diazodecan und 9,5 g (0,11 Mol) Acrylsäuremethylester bilden sich in etwa der theor Ausbeute 25,8 g der Pyrazolinverbindung. Schmp. 56,5-57,5°.

Eigenschaften: Farblose, vier- bis sechskantige Blättchen, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 59° schmelzen; sehr leicht löslich in Methanol und Äther, bei ca. 15° etwas löslich in Petroläther, leicht löslich beim Erwärmen, unlöslich in Wasser.

5,033 mg Subst.: 12,245 mg CO_2 4,620 mg H_2O.
25,75 mg Subst.: 2,39 ccm N (21,5°, 743 Torr)

$C_{14}H_{26}O_2N_2$ (254,3) Ber. C 66,10 H 10,30 N 11,01
Gef. C 66,37 H 10,27 N 11,31.

3-n-Nonyl-pyrazolcarbonsäure-(5)

Zu einer Lösung von 12,7 g (0,05 Mol) 3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester in 30 ccm Chloroform wird unter Kühlen mit Leitungswasser eine Lösung von 8 g (0,1 Mol) Brom in 20 ccm Chloroform zugetropft. Um die Reaktion zu vervollständigen, erhitzt man 15 min unter Rückfluß zum Sieden, wobei die Lösung gelbe Farbe annimmt und Bromwasserstoff entweicht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Ester durch 15 min Kochen mit methanolisch-wässriger Kalilauge verseift. Dann verdünnt man mit Wasser auf das vierfache Volumen und fällt die Pyrazolcarbonsäure mit verd. Salpetersäure aus
Ausbeute: 10,7 g, entspr. 90 % d.Th

Eigenschaften: Aus Chloroform mikrokristalline, rhombische Blättchen, die bei 158° schmelzen; sehr leicht löslich in Methanol, wenig löslich in Äther und Benzol, schwer löslich in Chloroform bei 15°, besser beim Erwärmen, unlöslich in Wasser

Zur Analyse wurde die Verbindung zweimal aus Chloroform umkristallisiert und bei 61° und 0,2 Torr getrocknet

18,78 mg Subst.: 1,91 ccm N (19,5°, 745 Torr).

$C_{13}H_{22}O_2N_2$ (238,3) Ber. N 11,75 Gef. N 11,54.

2,4-Diaminodecansäure

20 g (0,094 Mol) 3-n-Hexyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester werden, in 150 ccm Methanol gelöst, in Gegenwart von ca. 7 g Raney-Nickel-W6 (Lit.20) bei 60-5° und 70 atm Anfangsdruck hydriert. Die Hydrierung ist in 1 Std. nach Aufnahme der theor. Wasserstoffmenge beendet.

Aus der schwach hellgrünen Reaktionslösung erhält man nach Eindampfen i.V. 17,3 g festen Aminosäureester. Diesen

hydrolysiert man durch 3-std. Kochen mit 150 ccm 30%iger Salzsäure. Dann wird die überschüssige Salzsäure i.V. abdestilliert und das Hydrochlorid der Aminosäure in 150 ccm Wasser aufgenommen. Die braunen Verunreinigungen lassen sich zum großen Teil durch Ausschütteln mit Äther entfernen.

Zur Darstellung der freien Aminosäure schickt man die Hydrochlorid-Lösung durch eine Säule mit 300 ccm Kationenaustauscher Dowex 50, wäscht. bis das Waschwasser chloridfrei ist und eluiert mit 1 Liter 2n Ammoniak. Beim Eindampfen der Lösung i.V., wobei starkes Schäumen eintritt, scheidet sich die Aminosäure als farbloses, mikrokristallines Pulver ab. Den letzten Rest des Wassers entfernt man am besten im Vakuumexsiccator. Die Ausbeute beträgt 16,4 g; dies sind 79 % unter Berücksichtigung von 1 Kristallwasser. Schmp. 157-60° (Zers.).

Eigenschaften: Aus Wasser farbloses, unregelmäßig mikrokristallines Pulver; Schmp 157-60° unter Bildung des Laktams; ziemlich leicht löslich in Wasser und Methanol, unlöslich in Äther.

Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert und bei 20° 0,2 Torr, über Chlorcalcium getrocknet.

5,147 mg Subst.: 10,330 mg CO_2 5,090 H_2O
18,0 mg Subst.: 1,99 ccm N (19°, 752 Torr)

$C_{10}H_{22}O_2N_2 + H_2O$ (220,3) Ber. C 54,51 H 10,98 N 12,72
Gef. C 54,73 H 11,07 N 12,68

Die Kristallwasserbestimmung durch Trocknen i.V. konnte nicht vorgenommen werden, da unter den Bedingungen der Wasserabgabe bereits ein Teil der Aminosäure ins Laktam übergeht. Im analogen Fall bei der 2,4-Diaminotridecansäure ergab sich aber ohne Schwierigkeiten ein richtiger Wert.

2,4-Diaminotridecansäure

20 g (0,079 Mol) 3-n-Nonyl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester werden wie die Hexyl-Verbindung hydriert. Die Wasserstoffaufnahme dauert 2 Std. und beträgt 95 % d.Th.

Man erhält 19 g Aminosäureester. Zur Hydrolyse kocht man 3 Std. mit 120 ccm 30%iger Salzsäure, wobei starkes Schäumen

zu beobachten ist bis sich das Esterhydrochlorid vollständig gelöst hat. Beim Erkalten scheidet sich das Aminosäurehydrochlorid in Form grauer Krümel ab. (Eine Probe wurde aus halbverdünnter Salzsäure umkristallisiert: Unregelmäßig verwachsene Blättchen und Stäbchen, die bei 223-5° unter Zers. schmelzen.)

Das scharf abgesaugte Hydrochlorid bringt man unter Zugabe von 10 ccm konz. Salzsäure wieder in 100 ccm Wasser in Lösung. Braune Verunreinigungen lassen sich durch Ausschütteln mit Äther zum Teil entfernen. Dann fällt man die freie Aminosäure mit konz. Ammoniak in geringem Überschuß aus und saugt bei 5° ab. Nach Waschen mit kaltem Wasser und Trocknen im Vakuumexsiccator erhält man 17,2 g farbloses Kristallpulver. Unter Berücksichtigung des Kristallwassers von 1 Mol sind dies 83 % der theor. Ausbeute. Schmp. 150-61° (Zers.).

Eigenschaften: Nach Umkristallisieren aus Wasser kleine, büschelförmig verwachsene, farblose Nadeln, welche bei 158-61° unter Übergang ins Laktam schmelzen; Wasserlöslichkeit ca. 0,5 % bei 20°; wenig löslich in Methanol, unlöslich in Äther.

Zur Analyse wurde die zweimal aus Wasser umkristallisierte Verbindung bei 20° und 0,2 Torr über Chlorcalcium getrocknet.

4,842 mg Subst.: 10,625 mg CO_2 4,940 mg H_2O.
19,88 mg Subst.: 1,91 ccm N (19,5°, 745 Torr)

$C_{13}H_{28}O_2N_2 + H_2O$ (262,4) Ber. C 59,50 H 11,52 N 10,67
Gef. C 59,83 H 11,41 N 10,90.

Die Kristallwasserbestimmung erfolgte durch weiteres Trocknen der Analysensubstanz bis zur Gewichtskonstanz bei 61° und 0,2 Torr über P_2O_5.

198,9 mg Subst.: Gewichtsabnahme für 1 Kristallwasser ber. 13,6 mg, gef. 12,8 mg.

Diazomethyl-n-propylketon

In eine mit Ätzkali getrocknete, kalte Lösung von 0,5 Mol Diazomethan in 1 Liter Äther läßt man unter Schütteln und Kühlen mit einem Eisbad in 10 min 21,3 g (0,2 Mol) Buttersäure-

chlorid eintropfen Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man noch 2 Std. bei ca. 20° stehen. Dann wird der Äther an der Wasserstrahlpumpe abdestilliert (Bad bis 40°) und das zurückbleibende, hellgelbe Öl an der Ölpumpe fraktioniert Das Diazoketon geht bei 29-30°/0,2 mm über Die Ausbeute beträgt 20,3 g, entspr. 90 % d.Th.

Zur Analyse wurde noch zweimal bei 0,2 Torr fraktioniert: n_D^{20} = 1,4810.

8,80 mg Subst.: 1,90 ccm N (19°, 752 Torr)

$C_5H_8ON_2$ (112,1) Ber. N 24,98 Gef. N 24,79.

3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester

Eine Mischung von 33,6 g (0,3 Mol) Diazomethyl-n-propylketon und 38,7 g (0,45 Mol) Acrylsäuremethylester läßt man 40 Std in einem Wasserbad mit 15-20° (zur Ableitung der Reaktionswärme) stehen. Es tritt Aufhellung der gelben Farbe ein. Dann destilliert man den Acrylsäureesterüberschuß an der Wasserstrahlpumpe bei einer Badtemperatur von 50° ab, wobei man gegen Ende 3x je 20 ccm Äther zusetzt, um die letzten Anteile zu entfernen. Es bleiben 56,3 g gelbes, dünnflüssiges Öl zurück, welches sich auch nicht bei 0,1 Torr unzersetzt destillieren läßt. Da der Stickstoffwert gut mit dem für Butyrylpyrazolincarbonsäuremethylester berechneten übereinstimmt wurde das Produkt ohne Reinigung weiterverarbeitet.

12,40 mg Subst.: 1,50 ccm N (21,5°, 749 Torr)

$C_9H_{14}O_3N_2$ (198,2) Ber. N 14,13 Gef. N 13,71.

Die Ausbeute beträgt 95 % d.Th.

Weitere Eigenschaften: $n_D^{20,5}$ = 1,5027; sehr leicht löslich in Methanol und Äther, wenig löslich in Petroläther, unlöslich in Wasser; mit konz. Salzsäure orangegelbe Lösung, die beim Erwärmen rote Farbe annimmt; mit methanolischer Kalilauge [illegible] falls Zersetzung unter Auftreten einer tiefroten Färbung

3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-amid

Man löst 39,6 g (0,2 Mol) 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester in 50 ccm 10%igem Ammoniak und läßt die tieforange Lösung 15 Std. bei 15-20° stehen. Bereits nach 1 Std. beginnt beim Reiben oder Animpfen Säureamid auszukristallisieren, das sich nach beendeter Reaktion zum Großteil als kompakter Kristallkuchen abgeschieden hat. Zur Erhöhung der Ausbeute kühlt man vor dem Absaugen 2 Std. im Kühlschrank und 1/2 Std. mit Eis-Kochsalz-Mischung. Die Ausbeute an elfenbeinfarbenen Kristallen beträgt nach Waschen mit 2x 10 ccm kaltem Methanol und 20 ccm Äther und Trocknen im Vakuumexsiccator 21,6 g, entspr. 59 % d.Th. Schmp. 136-8° (Zers.). Aus der Mutterlauge läßt sich nur noch 0,7 g weniger reines Produkt isolieren.

Eigenschaften: Aus Methanol farblose Prismen Schmp. 138-9° (Zers.); gut löslich in Methanol, unlöslich in Äther und Petroläther, etwas löslich in kaltem und leicht löslich in heißem Wasser.

Zur Analyse wurde das Säureamid zweimal aus Methanol umkristallisiert und bei 61° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

4,872 mg Subst : 9,360 mg CO_2 3,110 mg H_2O
14,25 mg Subst.: 2,90 ccm N (19,5°, 745 Torr).

$C_8H_{13}O_2N_3$ (183,2) Ber. C 52,44 H 7,15 N 22,93
Gef C 52,42 H 7,14 N 23,09

Phenylhydrazon des 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-amids

In die Lösung von 8 g (0,075 Mol) Phenylhydrazin in 40 ccm Eisessig trägt man 9,15 g (0,05 Mol) Säureamid ein und erwärmt auf 60°. Kurz nachdem das Säureamid vollständig in Lösung gegangen ist, beginnt bereits das Phenylhydrazon in mikroskopisch kleinen Nadeln auszukristallisieren. Man läßt von selbst erkalten und vervollständigt die Abscheidung durch Zugabe von 80 ccm Wasser. Das abgesaugte Produkt wird mit verd. Essigsäure und Methanol gewaschen. Ausbeute: 12,3 g elfenbeinfarbenes, teils mikrokristallines, teils amorphes Pulver, entspr. 90 %. Schmp. 220-1°. (Zers.)

Eigenschaften: Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dioxan schwach gelbe, büschelförmig verwachsene Nadeln, die bei 225-6° unter Zersetzung schmelzen. Sie sind in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln auch beim Erwärmen schwer oder unlöslich, aber etwas löslich in heißem Dioxan.

Zur Analyse wurde das Rohprodukt zweimal aus Dioxan umkristallisiert und 1 Std. bei 61° und 0,2 Torr getrocknet.

5,143 mg Subst.: 1,555 mg CO_2 3,190 mg H_2O.
10,06 mg Subst.: 2,28 ccm N (21,5°, 753 Torr).

$C_{14}H_{19}CN_5$ (273,3) Ber. C 61,51 H 7,00 N 25,63
Gef. C 61,28 H 6,94 N 25,82.

Abbau des 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylesters:

A.) Dehydrierung zur Pyrazol-Verbindung: In einer Lösung von 1,5 g (0,0075 Mol) 3-n-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester in Tetrachlorkohlenstoff wurde in 2 min eine Lösung von 1,6 g (0,01 Mol) Brom in Tetrachlorkohlenstoff zugetropft. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserbad blieb ein dunkelbraunes, zähes Öl zurück.

B.) Verseifung und Aboxydation der Seitenkette: Das Öl wurde 10 min lang mit einer Lösung von 15 g (0,052 Mol) Kristallsoda in ca. 15 ccm Wasser unter Rückfluß erhitzt. Hierbei ging ein Teil in Lösung. Die Oxydation erfolgte in der Siedehitze mit festem Kaliumpermanganat. Nach Reduktion des überschüssigen Permanganats mit einigen Tropfen Methanol, Absaugen des Mangandioxylhydrats und Nachwaschen mit 5 ccm heißem Wasser lag eine fast farblose Lösung vor. Diese wurde mit konz. Salzsäure bis p_H 3 angesäuert (Auftreten von Propionsäuregeruch). Bei einstündigem Stehen kristallisierte die Pyrazol-dicarbonsäure-(3,5) in farblosen, verfilzten Nadeln aus. Die Ausbeute betrug nach Umkristallisieren aus Wasser und Trocknen im Vakuumexsiccator 0,26 g, entspr. 20% d.Th. Die Verbindung gibt oberhalb 100° Kristallwasser ab. Da sie keinen Schmp. besitzt und sich erst ab 280° langsam zersetzt, wurde zur Identifizierung der Dimethylester gebildet.

c) Veresterung: 0,2 g der bei 130° getrockneten Pyrazoldicarbonsäure-(3,5) wurden mit 5 ccm gesättigter, methanolischer Salzsäure 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.V. blieb 0,2 g farblose, feste Substanz zurück. Schmp. 135-8°. Gereinigt durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol kleine, stäbchenförmige Kristalle mit einem Schmp. von 148-9°.

Der nach E. Buchner (Lit. 14; Angabe Seite 247) auf anderem Wege dargestellte Pyrazoldicarbonsäure-(3,5)-dimethylester schmolz nach Umkristallisieren aus Benzol bei 151°. Der Mischschmelzpunkt der beiden Verbindungen lag bei 149-50°. Ferner besitzen beide Stoffe gleiche Kristallgestalt und gleiche Löslichkeit.

[illegible]-2,4-diaminooctansäure

19,8 g (0,1 Mol) 3-Butyryl-pyrazolincarbonsäure-(5)-methylester oder 18,3 g (0,1 Mol) des Säureamids werden in [illegible] ccm Methanol gelöst und in Gegenwart von ca. 6 g Raney-Nickel-W6 bei 70 atm Anfangsdruck hydriert. In etwa 30 min. [illegible] bei 20° 1/10 Mol Wasserstoff aufgenommen. Dann erhöht man die Temperatur auf 60-3°. Daraufhin werden in 3-4,5 Std. weitere 2/10 Mol Wasserstoff verbraucht.

Die gelbe bis grüngelbe Reaktionslösung wird i.V. eingedampft, der ölige oder halbfeste Rückstand in 70 ccm Wasser aufgenommen und vom Ungelösten durch Filtrieren befreit. Zur Hydrolyse gibt man 31 g (~0,1 Mol) $Ba(OH)_2 \cdot 8\ H_2O$ zu und erhitzt 2 Std., wenn man vom Säureamid ausgegangen ist 5 Std., unter Rückfluß. Dann werden 150 ccm Wasser zugegeben und die Bariumionen bei 60-70° mit verd. Schwefelsäure gefällt, bis weder Barium- noch Sulfationen in der Lösung nachweisbar sind. [illegible] Bariumsulfat wird abzentrifugiert und 2x mit 200 ccm heißem Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der Lösung verbleibt ein gelbes Öl, das man in 20 ccm Methanol löst. Bei Zugabe [illegible] ccm Äther fällt die Aminosäure in schmieriger Form [illegible] wird aber nach Abgießen der Lösung und Digerieren mit 50 ccm Äther fest. Im Vakuumexsiccator getrocknet, 10,3 g fast farbloses oder gelbes, mikrokristallines Pulver. [illegible] 120-8° (Zers.). Die Stickstoffbestimmung zeigte, daß

die Substanz Kristallwasser festhält. Danach berechnet sich die Ausbeute mit 45 % d.Th.

Führt man die Hydrolyse mit Salzsäure durch und gewinnt die freie Aminosäure mittels eines Kationenaustauschers, so beträgt die Ausbeute 62 %. Das Produkt ist jedoch stark braun gefärbt und läßt sich nicht reinigen.

Eigenschaften: Aus der Lösung des Rohprodukts in wasserfreiem Methanol erhält man durch Ausfällen mit wasserfreiem Äther die kristallwasserfreie Verbindung als farbloses, amorphes Pulver, das bei 175-8° unter Zers. schmilzt; sehr leicht löslich in Wasser und Methanol, unlöslich in Äther und Benzol.

Zur Analyse wurde die wasserfreie Aminosäure 2 Std. bei 61° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

5,102 mg Subst.: 9,450 mg CO_2 4,270 mg H_2O.
18,72 mg Subst.: 2,42 ccm N (20,5°, 749 Torr).

$C_8H_{18}O_3N_2$ (190,2) Ber. C 50,51 H 9,53 N 14,73
Gef. C 50,53 H 9,37 N 14,70

III. Versuche zur Darstellung von α,δ-Diaminosäuren

3-Methyl-1,2,3,6-tetrahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6)

A.) Diensynthese: Unter langsamen Rühren trägt man in einen mit 52,2 g (0,3 Mol) Azodicarbonsäurediäthylester beschickten Kolben, der sich in einem Ölbad - 110-5° - befindet, 33,6 g (0,3 Mol) Sorbinsäure so ein, daß die Innentemperatur nicht über 150° steigt. Nach dem Absinken der Temperatur hält man noch 1 Std. auf 110-5°. Das entstandene gelbe Öl wird beim Erkalten zäh bis harzig.

B.) Hydrolyse: Die Hydrolyse erfolgt durch Zugabe einer heißen Lösung von 330 g (1,05 Mol) $Ba(OH)_2 \cdot 8\ H_2O$ in 390 ccm Wasser und 5 Std. Erhitzen unter Rückfluß.

C.) Aufarbeitung: Das entstandene Bariumcarbonat wird heiß abgesaugt und 2x mit je 200 ccm heißem Wasser gewaschen. Das

Waschwasser wird getrennt aufgefangen. Aus der Hauptlösung kristallisiert beim Erkalten und Stehen über Nacht Bariumhydroxyd aus, das man abtrennt. Dann werden Hauptlösung und die Waschflüssigkeiten zusammengegossen und die Bariumionen bei 60-70° mit verd. Schwefelsäure ausgefällt. Wenn weder Barium- noch Sulfationen nachweisbar sind, beträgt der p_H-Wert der gelbbraunen Lösung 4. Das Bariumsulfat wird abzentrifugiert und mit 500 ccm heißem Wasser gewaschen.

Aus der Hauptlösung kristallisieren beim Stehen über Nacht 10,4 g schwach bräunliche, aber schmelzpunktreine Methyl-tetrahydro-diazincarbonsäure aus. (Schmp. 138°). Beim weitgehenden Eindampfen des Waschwassers i.V. erhält man 3,4 g Verbindung desselben Reinheitsgrades. Die Mutterlaugen werden vereinigt und i.V. auf ca. 25 ccm eingeengt, wobei man zwischendurch abgeschiedene Kristalle absaugt. Aus diesem weniger reinen Produkt gewinnt man durch Umkristallisieren aus Essigester 7,3 g bei 136-7° schmelzende, schwach bräunlich gefärbte Verbindung. Die gesamte Ausbeute beträgt also 21,7 g; dies sind 49 % d.Th.

Eigenschaften: Aus Essigester farblose Prismen, manchmal mit trapezförmiger Grundfläche, die bei 138° schmelzen und bei 1,2 Torr ab ca. 60°, rasch bei 100° sublimieren; sehr leicht löslich in Methanol und heißem Wasser, leicht löslich in Wasser bei 20°, etwas löslich in Äther und Essigester; mit Ninhydrin Gelbfärbung; in Essigsäurelösung wird Brom addiert.

Zur Analyse wurde die Verbindung einmal sublimiert.

4,756 mg Subst.: 8,850 mg CO_2 3,040 mg H_2O.
12,40 mg Subst.: 2,15 ccm N (18,5°, 740 Torr).

$C_6H_{10}O_2N_2$ (142,1) Ber C 50,69 H 7,08 N 19,71
Gef. C 50,77 H 7,15 N 19,60.

3-Methyl-hexahydro-1,2-diazincarbonsäure-(6)

85,8 g (0,3 Mol) des durch Diensynthese dargestellten Produkts - wie bei der Tetrahydro-Verbindung unter A beschrieben - werden in 200 ccm Methanol gelöst und in Gegenwart von 15 g Raney-Nickel-W6 bei 60-75° und 70 atm Anfangsdruck hydriert. Die Hydrierung ist in 10-15 Std. nach Aufnahme von 90 % der theor. Wasserstoffmenge beendet.

Durch Eindampfen der Lösung i.V. erhält man 46 g relativ dünnflüssiges, braungelbes Öl. Hydrolyse und Aufarbeitung erfolgen wie bei der Tetrahydro-Verbindung angegeben. Jedoch werden die Ba^{++}-freie Lösung und das $BaSO_4$-Waschwasser gleich gemeinsam i.V. eingedampft. Es bleiben 36,9 g dickflüssiges, hellbraunes Öl zurück. Dieses reinigt man durch Lösen in 35 ccm heißem Methanol und Ausfällen aus der erkaltenen Lösung mit 50 ccm Äther. Bei mehrtägigem Stehen im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure wird das anhaftende Wasser abgegeben und dadurch die Substanz vollständig fest. Man erhält 29,6 g elfenbeinfarbenes Kristallpulver, entspr. 68 % Ausbeute.

Eigenschaften: Nach Umkristallisieren aus Methanol-Wasser farblose Kristallkonglomerate; Schmp. 226-7° unter Decarboxylierung; sehr leicht löslich in Wasser, etwas löslich in Methanol, schwer löslich in Äther.

Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und bei 61° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

5,076 mg Subst.: 9,230 mg CO_2 3,690 mg H_2O.
12,40 mg Subst.: 2,10 ccm N (20°, 746 Torr).

$C_6H_{12}O_2N_2$ (144,2) Ber. C 49,98 H 8,39 N 19,43
Gef C 49,62 H 8,14 N 19,22

IV. Synthese von β-Oxy-α-aminosäuren

Capronsäurebromid wurde aus Capronsäure mit Phosphortribromid in 71 % Ausbeute dargestellt. Kp. 72-3°/27 mm.

Die Gewinnung von Bernsteinsäuredibromid erfolgte nach K. BERNHAUER und A. IGLAUER (Lit. 35)

Cinnamoyl-diazoessigsäuremethylester war nach H. [illegible] J. BECKER und H. HIRZEL (Lit. 31) hergestellt worden

Caproyl-diazoessigsäuremethylester

Zu 30 g (0,3 Mol) Diazoessigsäuremethylester läßt man unter Kühlen mit Leitungswasser in 20 min eine Lösung von

25 g (0,14 Mol) Capronsäurebromid in 50 ccm Petroläther zutropfen. Das Gemisch bleibt 20 Std. in einem Bad mit ca. 20° stehen

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum fraktioniert man den Rückstand an der Ölpumpe. Als erste Fraktion geht zwischen 25 und 35°/0,1 mm Bromessigsäuremethylester über. Der Caproyl-diazoessigsäuremethylester destilliert bei 98-100°/0,15 mm (Bad 135°) als hellgelbe Flüssigkeit. Die Ausbeute beträgt 20 g (n_D^{20} = 1,4690).

Größere Ansätze konnten nicht in einem Arbeitsgang destilliert werden, weil teilweise Zersetzung das nötige Vakuum nicht aufrecht erhalten läßt

Aus dem Stickstoffwert des Destillates errechnete sich ein Gehalt an Caproyl-diazoessigsäuremethylester von 91 %. Dabei wurde vorausgesetzt, daß die gelösten, durch thermische Zersetzung entstandenen Verunreinigungen stickstoffrei sind. Für die weitere Umsetzung ist dies ausreichend, und es besteht auch kein Zweifel an der Struktur der Verbindung. Deshalb wurde auf die vermutlich schwierige Reinigung und die Ausführung der Elementaranalyse verzichtet.

Das Rohprodukt hält sich bei 20° längere Zeit unzersetzt und ändert in 6 Monaten seinen Brechungsindex nicht. Wie die anderen Acyl-diazoessigester ist die dargestellte Verbindung gegenüber starken Säuren sehr beständig und entwickelt beim Erhitzen mit methanolischer Salzsäure nur spurenweise Stickstoff

Enollakton des 3-Oxo-2-diazoadipinsäuremonomethylesters-(1)

Innerhalb von 10 min läßt man unter Rühren und Kühlen mit Leitungswasser in eine Lösung von 40 g (0,4 Mol) Diazoessigsäuremethylester in 30 ccm abs. Äther eine Lösung von 27,8 g (0,114 Mol) Bernsteinsäuredibromid in 50 ccm abs. Äther eintropfen. Das Reaktionsgemisch bleibt 15 Std. in einem Wasserbad bei ca. 15° stehen.

Aus der tieforangen Lösung kristallisiert bei langsamen Zugeben von 150 ccm Petroläther das Diazo-enollakton in gelben,

zu Büscheln verwachsenen Nadeln aus. Zur Erhöhung der Ausbeute werden ca. 70 ccm Flüssigkeit i.V. abdestilliert und die Kristalle noch kalt abgesaugt. Anhaftenden Bromessigester entfernt man durch Waschen mit 10 ccm kaltem Petroläther und Trocknen im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure und Ätzkali. Ausbeute: 15,7 g, entspr. 75 % d.Th. Schmp. 69° (Zers.).

Eigenschaften: Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus Benzin (Fraktion 130-150°) schmelzen die langen, orangegelben Nadeln bei 72-3° unter Zers.; sie sind leicht löslich in Benzol, Äther und Methanol, aber schwer löslich in Petroläther und Wasser; mit kalter Salzsäure und Natronlauge erfolgt Zersetzung unter starker Gasentwicklung; beim Stehen an der feuchten Luft zerläuft die Substanz in 1-2 Tagen zu einem gelborangen Brei, der nach mehreren Tagen wieder vollständig fest wird (vermutlich hydrolytische Laktonspaltung).

Zur Analyse wurde die einmal aus Benzin umkristallisierte Verbindung über Paraffin und Chlorcalcium bei 20° und 0,2 Torr getrocknet

4,738 mg Subst.: 8,080 mg CO_2, 1,430 mg H_2O.
18,43 mg Subst.: 2,41 ccm N (14°, 748 Torr)

$C_7H_6O_4N_2$ (182,1) Ber C 46,16 H 3,32 N 15,36
Gef C 46,52 H 3,38 N 15,18

3-Oxy-2-aminooctansäure

20 g Caproyl-diazoessigsäuremethylester (Rohprodukt mit ca. 0,09 Mol) werden in 150 ccm wasserfreiem Benzol in Gegenwart von 7 g Raney-Nickel-W6+) mit 70 atm Anfangsdruck hydriert. 25 % der theor. Wasserstoffmenge werden bereits bei 20° aufgenommen und zwar in 100 min. Dann erhöht man die Temperatur langsam auf 50-5° und hydriert weiter, wobei in ca. 2 Std. noch 50-60 % Wasserstoff verbraucht werden.

+) Weil das unter Benzol aufbewahrte Raney-Nickel-W6 sehr rasch seine Aktivität verliert, muß der wie üblich unter Methanol gelagerte Katalysator benutzt werden. Beim Eintragen in Benzol wird er jedoch schmierig und bleibt wirkungslos an der Autoklavenwand hängen. Er nimmt aber wieder pulvrige Form an, wenn man ihn vor Verwendung mit [illegible] ge Male erneuertem, wasserfreiem Benzol kräftig verr[illegible]

Nach Zusatz von 10 g wasserfreiem Triäthylamin vor der Hydrierung kann man schon bei 20° in 4 Std. eine Wasserstoffaufnahme von 70 % feststellen. Die Reaktion läuft dann unter diesen Bedingungen noch weiter, aber sehr langsam, sodaß es sich empfiehlt, sie bei 50-5° zu Ende zu führen. Hierbei werden weitere 10-15 % der ber. Wasserstoffmenge verbraucht.

Aus der grüngelben oder braunen Reaktionslösung werden beim Eindampfen i.V. 20,5 g braungrünes Öl gewonnen. Dieses wird durch 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß mit 100 ccm 30%iger Salzsäure hydrolysiert. Die braunen, öligen Verunreinigungen entfernt man durch Ausschütteln mit Benzol. Dann wird i.V. eingedampft, der Rückstand in 30 ccm Wasser gelöst und die freie Aminosäure durch Zutropfen von verd. Natronlauge bis p_H 7,5 gefällt. Nach Waschen mit 10 ccm Wasser und Trocknen bei 110° sind es 8,4 g elfenbeinfarbenes, amorphes Pulver, entspr. 53 % Ausbeute. Schmp. 220° (Zers.).

Die Reinigung erfolgte durch Extrahieren des Rohproduktes mit halbkonzentriertem Ammoniak und Ausfällen des Nickels mit Ammoniumsulfid. Da das Nickelsulfid hierbei teilweise kolloidal anfällt, ist es nötig, die Lösung mit dem Nickelsulfid i.V. bis zur Trockne einzudampfen und die Aminosäure aus dem Rückstand mit Wasser zu extrahieren.

Eigenschaften: Aus Wasser farbloses, nicht kristallisiertes Pulver; Schmp. 248° (Zers.); wenig löslich in Wasser und Methanol, unlöslich in Äther.

Zur Analyse wurde die nach obiger Angabe gereinigte Substanz noch einmal aus Wasser umkristallisiert und über P_2O_5 bei 61° und 0,2 Torr getrocknet.

4,947 mg Subst.: 9,945 mg CO_2 4,250 mg H_2O
28,81 mg Subst.: 2,01 ccm N (17°, 748 Torr)

$C_8H_{17}O_3N$ (175,2) Ber. C 54,83 H 9,78 N 7,99
Gef. C 54,85 H 9,61 N 8,02.

5-Phenyl-3-oxy-2-aminopentansäure

2,3 g (0,01 Mol) Cinnamoyl-diazoessigsäuremethylester wurden in 150 ccm wasserfreiem Benzol mit 2 g Raney-Nickel-W6 unter 70 atm Anfangsdruck 4 Std. bei 20° und 2 Std. bei 50-55° hydriert.

Die weitere Behandlung erfolgte wie bei der Darstellung der 3-Oxy-2-aminooctansäure mit folgenden Abänderungen: Die Hydrolyse wurde mit 20 ccm 30%iger Salzsäure vorgenommen; die Verunreinigungen lassen sich abfiltrieren und müssen nicht mit Benzol ausgeschüttelt werden. Die Ausbeute betrug mit 0,65 g an einem schwach bräunlichen, amorphen Pulver 31 % d.Th. Schmp. 198-200° (Zers.).

Gereinigt wurde durch Lösen in verd. Salzsäure, Ausfällen mit verd. Natronlauge und Digerieren des Niederschlages mit heißem Wasser und heißem Methanol.

Eigenschaften: Amorphes Pulver, das bei 209° unter Zers. schmilzt; schwer löslich auch in heißem Wasser und heißem Methanol, unlöslich in Äther, löslich in verd. Salzsäure und Natronlauge.

Zur Analyse wurde das gereinigte Produkt bei 61° und 0,2 Torr über P_2O_5 getrocknet.

24,30 mg Subst.: 1,41 ccm N (21,5°, 746 Torr).

$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,2) Ber N 6,68 Gef. N 6,55.

V. Laktame der neu dargestellten Aminosäuren

Je ein Gramm der neu dargestellten Aminosäuren mit einer Aminogruppe in γ- oder δ-Stellung wurde in einem offenen Gefäß erhitzt. Beim Schmelzen trat Wasserabspaltung ein. Die als Öle erhaltenen Laktame erstarrten beim Erkalten und wurden aus Äther oder Äthanol umkristallisiert.

Da für die Ausgangs-Aminosäuren eine vollständige Elementaranalyse vorliegt, wird die Charakterisierung der Laktame durch den Stickstoffgehalt als ausreichend angesehen Zur Analyse wurden die mehrmals aus Äther oder Äthanol umkristallisierten Verbindungen bei 20° und 0,2 Torr getrocknet.

2-Äthyl-piperidon-(6) aus 5-Aminoheptansäure

Aus Äther flache, quaderförmige Prismen; Schmp. 89°; sehr leicht löslich in Wasser und Äthanol, löslich in Äther.

22,9 mg Subst.: 2,28 ccm N (20,5°, 738 Torr).

$C_7H_{13}ON$ (127,2) Ber. N 11,01 Gef. N 11,15.

2-n-Amyl-piperidon-(6) aus 5-Aminodecansäure

Aus Äther büschelförmig verwachsene Nadeln; Schmp. 40-1°; sehr leicht löslich in Äthanol, leicht löslich in Äther, wenig löslich in Wasser.

34,7 mg Subst.: 2,50 ccm N (19°, 738 Torr).

$C_{10}H_{19}ON$ (169,3) Ber. N 8,27 Gef. N 8,24.

2-2'-n-Hexylen-(1,6)-bis-piperidon-(6) aus 4,11-Diaminotetradecandicarbonsäure-(1,14)

Aus Äthanol ovale Scheibchen, meist verwachsen; Schmp. 175°; leicht löslich in Wasser und Methanol, etwas löslich in Äthanol, unlöslich in Äther.

2,702 mg Subst.: 0,249 ccm N (29°; 736 Torr).

$C_{16}H_{28}O_2N_2$ (280,4) Ber. N 9,99 Gef. N 10,08.

2-n-Decyl-pyrrolidon-(5) aus 4-Aminotetradecansäure

Aus Äther büschelförmig verwachsene Nadeln; Schmp. 72°; leicht löslich in Äthanol und Äther, schwer löslich in Wasser.

28,7 mg Subst.: 1,55 ccm N (19°, 755 Torr).

$C_{14}H_{27}ON$ (225,4) Ber. N 6,21 Gef. N 6,22.

4-Amino-2-n-hexyl-pyrrolidon-(5) aus 2,4-Diaminodecansäure

Aus Äther feine, meist büschelförmig verwachsene Nadeln; Schmp. 39-40°; sehr leicht löslich in Methanol, Äther und Benzol, etwas löslich in Wasser.

19,74 mg Subst.: 2,67 ccm N (23°, 756 Torr)

$C_{10}H_{20}ON_2$ (184,3) Ber. N 15,20 Gef. N 15,39.

4-Amino-2-n-nonyl-pyrrolidon-(5) aus 2,4-Diaminotridecansäure

Aus Äther feine Nadeln; Schmp. 49°; sehr leicht löslich in Methanol und Benzol, leicht löslich in Äther, schwer löslich in Wasser.

18,67 mg Subst.: 2,00 ccm N (23,5°, 756 Torr)

$C_{13}H_{26}ON_2$ (226,3) Ber. N 12,38 Gef N 12,15.

Literaturverzeichnis

(Lit. 1) W. SHIVE u. J. MACOW, J.Biol.Chem. 162, 451 (1946)
(Lit. 2) A.D. MC LAREN u. C.A. KNIGHT, J.Biol.Chem. 204, 417 (1953)
(Lit. 3) K. DITTMER, H.L. GOERING, J. GOODMAN u. S.J. CRISTOL, J.Amer.Chem.Soc. 70, 2499 (1948)
(Lit. 4) G.M. ROBINSON, J.Chem.Soc.(London) 1930, 745
(Lit. 5) H. STETTER u. W. DIERICHS, Ber.dtsch.chem.Ges. 85, 61 (1952)
(Lit. 6) F. KNOOP u. H. OESTERLIN, Z.physiol.Chem. 148, 294 (1925)
(Lit. 7) K.E. HAMLIN u. W.H. HARTUNG, J.Biol.Chem. 145, 349 (1942)
(Lit.7a) H.J. RAABE, Dissertation, Würzburg 1956
(Lit. 8) J. TAFEL, Ber.dtsch.chem.Ges. 19, 2413 (1886)
(Lit. 9) E. FISCHER u. R. GROH, Liebigs Ann.Chem. 383, 363 (1911)
(Lit.10) H. STETTER u. W. DIERICHS, Ber.dtsch.chem.Ges. 85, 1061 (1952)
(Lit.11) H. THOMS u. J. SCHNUPP, Liebigs Ann.Chem. 434, 296 (1923)
(Lit.12) L. BALBIANO, Gazz.chim.ital. 18, 354 (1888)
(Lit.13) H.E. CARTER, F.R. VAN ABEELE u. J.W. ROTHROCK, J Biol.Chem. 178, 325 (1949)
(Lit.14) E. BUCHNER, M. FRITSCH, A. PAPENDIECK u. H. WITTER, Liebigs Ann.Chem. 273, 214 (1893)
(Lit.15) H. VON PECHMANN u. E. BURKARD, Ber.dtsch.chem.Ges 33, 3590, 3594, 3597 (1900)
(Lit.16) K. VON AUWERS u. E. CAUER, Liebigs Ann.Chem. 470, 284 (1929)
(Lit.17) D.W. ADAMSON u. J. KENNER, J.Chem.Soc.(London) 1935, 286
(Lit.18) E.A. WERNER, J.Chem.Soc.(London) 115, 1093 (1919)
(Lit.19) E.K. MARSHALL u. S.F. ACREE, Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 2323 (1910)

(Lit.20) H. ADKINS u. H.R BILLICA, J.Amer.Chem.Soc. 70, 695 (1948)

(Lit.21) O. DIELS, J.H. BLOM u. W. KOLL, Liebigs Ann.Chem. 443, 242 (1925)

(Lit.22) O. DIELS u. K. ALDER, Liebigs Ann.Chem. 450, 237 (1926)

(Lit 23) O. DIELS u. K. ALDER, Liebigs Ann.Chem. 470, 91 (1929)

(Lit.24) E.H. FARMER u. F.L. WARREN, . Chem.Soc.(London) 1929, 906

(Lit.25) H. WIELAND u. H. STENZL, Liebigs Ann.Chem. 360, 311 (1908)

(Lit.26) T. CURTIUS, Ber.dtsch.chem.Ges. 17, 956 (1884); J.prakt.Chem.(2) 38, 396 (1888); mit R. JAY, J.prakt.Chem (2) 39, 32 (1889); Ber. dtsch.chem.Ges. 27, 775 (1894)

(Lit.27) H. VON PECHMANN, Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 859, 1847, 2380 (1895)

(Lit.28) A. DARAPSKY u. M. PRABHAKAR, Ber.dtsch.chem.Ges. 45, 1654 (1912)

(Lit.29) H. STAUDINGER, A. GAULE u. J. SIEGWART, Helv.chim. acta 4, 212, 228 (1921)

(Lit 30) L. BIRKOFER, Ber.dtsch.chem.Ges. 80, 83 (1947)

(Lit.31) H. STAUDINGER, J. BECKER u. H. HIRZEL, Ber.dtsch. chem.Ges. 49, 1978 (1916)

(Lit.32) R. MOZINGO, Org.Synth. 21, 15 (1941)

(Lit.33) Fa. DU PONT, Amer. Pat. 2166183; Ref.: Neuere Methoden d.präp.org.Chemie I, 81 (1943) Verlag Chemie

(Lit 34) J.S. BUCK, A. HJORT, W.S. IDE u. E.J. DE BEER, J. Amer.Chem.Soc. 60, 461 (1938)

(Lit.35) K. BERNHAUER u. A. IGLAUER, Biochem.Z. 249, 211 (1932)

(Lit.36) E.W. CHESNEY u. W.K. SWANN, J.Amer.Chem.Soc. 59, 1116 (1937).

L e b e n s l a u f .

Ich wurde am 13. September 1928 als Sohn des Finanzinspektors Karl Matschat und seiner Ehefrau Elsa, geb. Göttlicher, in Komotau (Tschechoslowakei) geboren.

Von 1934 bis 1939 besuchte ich die Volksschule und anschließend bis Januar 1944 die Oberschule in Leitmeritz. Dann leistete ich ein Jahr Flakhilfsdienst. Nach kurzem Einsatz als Soldat und eineinhalbjähriger Kriegsgefangenschaft in der Tschechoslowakei wurde ich als Sudetendeutscher aus der Heimat nach Westdeutschland ausgewiesen. Im Juli 1947 legte ich nach halbjährigem Unterrichtsbesuch an der Oberrealschule in Schweinfurt die Reifeprüfung ab.

Das Chemiestudium nahm ich im Wintersemester 1947/48 an der Phil.-Theol. Hochschule in Bamberg auf und setzte es seit dem dritten Semester an der Universität Würzburg fort. Im Sommersemester 1949 erhielt ich einen Arbeitsplatz im chemischen Praktikum. Im Juni 1951 legte ich die Diplom-Vorprüfung und im Juni 1953 die Diplom-Hauptprüfung für Chemie ab. Seit März 1954 bin ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Chemischen Institut der Universität Würzburg tätig

Ich habe mich noch bei keiner anderen Fakultät um die Erlangung des Doktorgrades beworben.